

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

ANNE-MARIE STAUB

1^{re} THÈSE. — RECHERCHES SUR QUELQUES BASES SYNTHÉTIQUES ANTAGONISTES
DE L'HISTAMINE.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le **Juin 1939** devant la Commission d'Examen.

3 JUIL. 1939

MM. JAVILLIER. . . . *Président.*

AUBEL

WURMSER. . . . } *Examineurs.*

PARIS

ANC^{NE} IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

1, RUE CASSETTE, 1

1939

SÉRIE A, N° 1898

N° D'ORDRE : 2765

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

ANNE-MARIE STAUB

1^{re} THÈSE. — RECHERCHES SUR QUELQUES BASES SYNTHÉTIQUES ANTAGONISTES
DE L'HISTAMINE.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le **Juin 1939** devant la Commission d'Examen.

MM. JAVILLIER. . . *Président.*
AUBEL . . . }
WURMSER. . . } *Examineurs.*

PARIS

ANC^{NE} IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

1, RUE CASSETTE, 1

1939

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen honoraire. . . . M. MOLLIARD.

Doyen. C. MAURAIN, *Professeur*, Physique du Globe.

<i>Professeurs honoraire.</i>	H. LEBESQUE.	AEGER.	MOLLIARD.	LÉON BERTRAND.
	Émile PICARD.	DANGEARD	LAPICQUE.	WINTREBERT.
	LÉON BRILLOUIN.	LESPIEAU.	G. BERTRAND.	DUBOSQ.
	GUILLET.	MARCHIS.	ABRAHAM.	BOHN.
	PÉCHARD.	VESSIOT.	Ch. FABRY.	RABAUD.
	FREUNDLER.	PORTIER.		

PROFESSEURS

M. CAULLERY. . . .	T	Zoologie (Évolution des êtres organisés).	FOCH.	Mécanique expérimentale des fluides.
Émile BOREL. . . .	T	Calcul des probabilités et Physique mathém.	PAUTHENIER. . . .	Physique (P. C. B.).
Jean PERRIN. . . .	T	Chimie physique.	De BROGLIE.	T Théories physiques.
E. CARTAN.	T	Géométrie supérieure.	CHRÉTIEN.	Optique appliquée.
A. COTTON.	T	Recherches physiques.	P. JOB.	Chimie générale.
J. DRACH.	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	LABROUSTE.	Physique du Globe.
Charles PÉREZ. . . .	T	Zoologie.	PRENANT.	T Anatomie et histologie comparées.
M. GUICHARD. . . .		Analyse et mesures chimiques.	VILLEY.	Mécanique physique et expérimentale.
Paul MONTEL. . . .	T	Théorie des fonctions et Théorie des transformations.	COMBES.	T Physiologie végétale.
L. BLARINGHEM. . .	T	Botanique.	GARNIER.	T Mathématiques générales.
G. JULIA.	T	Mécanique analytique et Mécanique céleste.	PÈRES.	Mécanique théorique des fluides.
C. MAUGUIN.	T	Minéralogie.	HACKSPILL.	T Chimie minérale.
A. MICHEL-LÉVY. . .	T	Pétrographie.	LAUGIER.	T Physiologie générale.
N.		Mécanique expérimentale des fluides.	TOUSSAINT.	Technique Aéronautique.
A. DENJOY.	T	Application de l'analyse à la Géométrie.	M. CURIE.	Physique (P. C. B.).
L. LUTAUD.	T	Géographie physique et géologie dynamique.	G. RIBAUD.	T Hautes températures.
Eugène BLOCH. . . .	T	Physique.	CHAZY.	T Mécanique rationnelle.
G. BRUHAT.		Physique théorique et physique céleste.	GAULT.	Chimie (P. C. B.).
E. DARMOIS.	T	Enseignement de Physique.	CROZE.	Recherches physiques.
A. DEBIERNE.	T	Physique générale et Radioactivité.	DUPONT.	T Théories chimiques.
A. DUFOUR.	T	Physique (P. C. B.).	LANQUINE.	T Géologie structurale et Géologie appliquée.
L. DUNOYER.		Optique appliquée.	VALIRON.	Mathématiques générales.
A. GUILLIERMOND. .	T	Botanique.	BARRABÉ.	Géologie structurale et géologie appliquée.
M. JAVILLIER. . . .	T	Chimie biologique.	MILLOT.	Biologie animale (P. C. B.).
ROBERT-LÉVY. . . .	T	Physiologie comparée.	F. PERRIN.	Théories physiques.
R. PICARD.		Zoologie (Évolution des êtres organisés).	VAVON.	Chimie organique.
Henri VILLAT. . . .	T	Mécanique des fluides et applications.	G. DARMOIS. . . .	Calcul des probabilités et Physique-Mathématique.
Ch. JACOB.	T	Géologie.	CHATTON.	T Biologie maritime.
P. PASCAL.	T	Chimie générale.	AUBEL.	Chimie biologique.
M. FRÉCHET.	T	Calcul différentiel et Calcul intégral.	Jacques BOURCART. .	Géographie physique et Géologie dynamique.
E. ESCLANGON. . . .	T	Astronomie.	M ^{me} JOLIO-CURIE. . .	Physique générale et Radioactivité.
M ^{me} RAMART-LUCAS. .	T	Chimie organique.	PLANTÉFOU.	Biologie végétale (P. C. B.).
H. BÉGHIN.	T	Mécanique physique et expérimentale.	CABANNÈS.	Enseignement de Physique.
			GRASSÉ.	Biologie animale (P. C. B.).
			PRÉVOST.	Chimie (P. C. B.).
			BOULIGANT.	Mathématiques.

Secrétaire. A. PACAUD.
Secrétaire honoraire. D. TOMBECK.

A MES CHERS PARENTS

A MONSIEUR M. JAVILLIER

MEMBRE DE L'INSTITUT,
PROFESSEUR DE CHIMIE BIOLOGIQUE DE LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

A MONSIEUR E. AUBEL

PROFESSEUR DE CHIMIE BIOLOGIQUE A LA FACULTÉ DES SCIENCES

A MONSIEUR R. WURMSER

DIRECTEUR DU LABORATOIRE DE BIOPHYSIQUE A L'ÉCOLE DES HAUTES ÉTUDES

A MONSIEUR L. MARTIN

MEMBRE DE L'INSTITUT ET DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE,
DIRECTEUR DE L'INSTITUT PASTEUR

A MONSIEUR E. FOURNEAU

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE,
CHEF DE SERVICE A L'INSTITUT PASTEUR

A MONSIEUR D. BOVET

CHEF DE LABORATOIRE A L'INSTITUT PASTEUR

Le présent travail a été exécuté dans le laboratoire de Chimie thérapeutique de l'Institut Pasteur, sous la direction de Monsieur D. Bovet, chef de laboratoire de Monsieur Fourneau.

Nous remercions profondément Monsieur Fourneau pour l'aimable accueil qu'il a bien voulu nous réserver dans son laboratoire et l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

Nous devons tout ce que nous savons en physiologie aux enseignements de notre maître D. Bovet. Le caractère amical qu'il a si bienveillamment donné à nos rapports ne fait qu'augmenter notre reconnaissance sans en altérer le respect.

Nous sommes heureuse d'exprimer notre très vive gratitude à Madame de Lestrangé, qui a bien voulu, pour la majeure partie, se charger de la réalisation chimique de ce travail, en collaboration avec Monsieur J.-P. Fourneau.

Nos remerciements vont enfin à tous les membres du laboratoire qui nous ont apporté leur aide ou leur encouragement pendant ces trois années, et tout spécialement à Monsieur et Madame J. Tréfouël, dont l'affectueuse assistance nous a toujours été si sensible.

RECHERCHES SUR QUELQUES BASES SYNTHÉTIQUES ANTAGONISTES DE L'HISTAMINE

INTRODUCTION

Quel volume aurait aujourd'hui un ouvrage qui rassemblerait les innombrables publications relatives à l'histamine parues pendant ces vingt-neuf dernières années ? Depuis 1910, date des premiers travaux de Dale et ses collaborateurs sur la B imidazoléthylamine, l'attention de bien des savants a été attirée par la multiplicité des actions de ce produit dans l'organisme ; de nombreux chercheurs de toutes langues s'attachèrent au nouveau problème et le nom d'histamine donné à ce corps par les physiologistes, quelques années plus tard, prit immédiatement droit de cité dans la littérature scientifique. Ne pouvant citer les travaux relatifs à la physiologie de l'histamine, nous nous bornerons à résumer quelques résultats devenus classiques aujourd'hui : la contraction de tous les muscles lisses isolés ou *in situ*, particulièrement marquée sur l'intestin et l'utérus de cobaye ainsi que sur les bronches du même animal ; l'hypersécrétion de toutes les glandes : salivaires, gastriques, pancréatiques, intestinales, surrénales — ainsi qu'une augmentation du volume de la bile ; l'action vasomotrice très variable suivant les espèces considérées et les conditions d'expérience, mais décelable le plus souvent par

une vasoconstriction profonde et une vasodilatation périphérique ; la modification de la formule sanguine ; l'action cardiaque, responsable, pour certains auteurs, du choc hypotenseur. Enfin, ne devrait-on pas parler encore d'une action sur le système nerveux central, d'après les conclusions des toutes récentes expériences de Cornil et Malmejac [20] ? Ces auteurs ont, en effet, mis en évidence l'inaction de l'histamine sur la sécrétion salivaire sous-maxillaire du chien curarisé lorsqu'on a préalablement lié la carotide interne correspondante. Ils montrent ainsi la nécessité du passage du poison sur les centres nerveux pour obtenir la sécrétion histaminique classique.

Parallèlement, de nombreux travaux mettaient en évidence dans presque tous les tissus de l'organisme la présence d'histamine, ou tout au moins d'une substance présentant les caractères physiologiques de l'histamine, dite « substance histaminique ». En 1930, Feldberg et Schilf n'hésitent pas, dans l'introduction de leur remarquable monographie : « Histamin seine Pharmakologie und Bedeutung für die Humoralphysiologie » [31], à présenter l'histamine comme une « hormone tissulaire » (Gewebshormone). Le mot hormone, pris ici dans le sens donné par Starling [74], définit : « toute substance qui se forme dans les conditions normales au sein des cellules de chaque tissu de l'animal, puis est transportée par le courant sanguin aux organes éloignés. L'adjectif « tissulaire » ajouté par les auteurs allemands oppose l'hormone en question aux sécrétions internes issues de cellules spécialement différenciées.

La mise au point par Barsoum et Gaddum [6], en 1933, d'une méthode permettant l'isolement de la substance histaminique dans les humeurs, modifiée récemment par Code [17], qui identifia en outre chimiquement cette substance à l'histamine [18], fut l'origine de toute une floraison de travaux : Barsoum et ses collaborateurs en Égypte, Marcou et son école en Roumanie, Cerqua en Italie, Loeper, ainsi que Ungar et ses collaborateurs, en France, dosèrent l'histamine dans le sang humain ou animal dans une infinité de cas, pathologiques ou non.

Dans le domaine physiologique, on a été ainsi amené à attribuer un rôle à l'histamine dans la fatigue musculaire et

on l'a même considérée comme médiateur chimique au niveau des synapses neuro-musculaires (Ungar [81], Gajdos [38]).

Dans le domaine pathologique, on compte aujourd'hui tant de phénomènes à l'actif de l'histamine que ce nombre finit par laisser un peu sceptique. Son rôle a été tour à tour invoqué dans l'anaphylaxie, les états allergiques, l'intoxication générale consécutive à l'ypérite ou aux brûlures graves, ainsi que dans les suites de l'obstruction intestinale. On arrive à se demander, dans certains cas, si sa présence n'est pas plutôt la conséquence que la cause des troubles observés.

Devant une telle activité, on comprend que les physiologistes aient été bien souvent tentés de rechercher des produits capables de s'opposer aux effets de ce poison dans l'organisme. Rappelons brièvement les principaux résultats positifs obtenus dans cette voie.

Sur le choc histaminique expérimental du cobaye, Dale et Laidlaw [23] signalent déjà en 1910 l'action protectrice de l'atropine, résultat confirmé par la Barre [5] de nombreuses années plus tard.

Des travaux de Keeton, Luckardt et Koch [44], Lee et Kim [49], il ressort que l'atropine peut empêcher l'action hypersécrétrice des faibles doses de l'histamine sur les glandes gastriques, n'agissant pas, au contraire, sur les fortes doses; ce qui expliquerait les résultats négatifs obtenus par de nombreux auteurs : Popielski, Nathanson, Koskowski, etc.

Popielski [64] note que la scopolamine agit sur cette même sécrétion gastrique; enfin, Fierens et Nayer [34] remarquent que l'absorption des graisses diminue aussi la réponse à l'histamine.

Sur le pancréas, Dale et Laidlaw [24] remarquent l'action de l'atropine, Molinari-Tosatti [60] montre qu'après ligature du pylore l'antagonisme est total.

Nombreux ont été les essais pour prévenir la contraction des muscles lisses provoquée par l'histamine. Sur l'intestin, tandis que Dale et Laidlaw [23], puis Yamauchi [92] nient l'action de l'atropine, Vanysek [86] observe son antagonisme avec de très grosses doses, Feldberg [30] obtient le même résultat avec des doses faibles. Guggenheim et Löffler [39] n'obtiennent plus de réponse à l'histamine après indoléthyl-

amine. Guillot et Ong Siam Gwan [40] notent l'action de quelques substances capillaroactives. Reschad [65] empêche la contraction histaminique de se produire par barbottage de CO_2 dans le bain.

D'après Sugimoto [75], l'utérus contracté par l'histamine est relâché par l'adrénaline.

Les nombreux travaux (Bach et Pick, Koessler et Lewis, Dale et Laidlaw, etc.) concernant la protection des bronches par l'atropine contre l'histamine ont mis en évidence l'action plus forte de cet alcaloïde sur les bronches perfusées que sur l'animal vivant et la sensibilité particulière du cobaye. Pal [63] montre, d'autre part, que les poumons d'un cobaye, contractés après une injection d'histamine au point de ne pouvoir se laisser distendre par la respiration artificielle, reprennent leur élasticité après une injection intraveineuse de caféine. Pour Weber [89], la nitroglycérine produit le même effet. L'action du cardiazol a été mise en évidence, dans ce même cas, par Szakàll [76].

D'après les travaux de Spor [73], de Mogena et Fernandez [59], l'adrénaline injectée simultanément à l'histamine dans la peau préviendrait l'apparition de la triple réaction de Lewis. On sait que cette triple réaction consiste dans l'apparition successive des trois manifestations suivantes :

1° Une coloration rouge foncé au lieu d'injection, environ vingt secondes après la piqure (rougeur locale) ;

2° Quelques secondes plus tard, une rougeur plus diffuse de la peau (tache rouge ou rougeur périphérique, ou érythème-réflexe) ;

3° Une ou deux minutes plus tard, une papule blanche à l'emplacement de la rougeur locale primitive.

Moins catégoriques, Sollmann et Pilcher [70], ainsi que Lamson, ne notent que la disparition de la rougeur périphérique. L'action antagoniste de l'adrénaline a été signalée sur les vaisseaux du foie par Dale et ses collaborateurs [22], sur les coronaires par Hashimoto [43]. Son rôle sur la pression a été mis en évidence par Fuji [36]. Cet auteur a pu constater l'effet hypertenseur de l'histamine sur le lapin après ligature des veines surrénales, puis l'inversion de cette hypertension après une lente injection d'adrénaline dans les mêmes conditions

physiologiques. Par contre, Feldberg [32] n'observe après injection d'adrénaline aucune inversion de l'hypertension histaminique du lapin profondément endormi à l'éther.

Sur le cœur et les coronaires du cobaye et du lapin, Viotti [87] note l'action antagoniste de l'atropine, Szakáll [76] celle du cardiazol.

Signalons enfin la protection obtenue par Dicker [27] avec la nitrite d'amyl sur la vasoconstriction rénale.

On voit que, si la littérature est riche sur cette question d'antagonisme, il nous est impossible, en établissant le bilan des résultats, de trouver un produit capable de s'opposer à un ensemble de manifestations de l'histamine, exception faite pour l'atropine, qui agit à la fois sur l'intestin, les bronches, les sécrétions, le cœur et le choc histaminique du cobaye. De plus, aucune étude systématique n'a jamais été entreprise avec une série de produits chimiquement définis comme il a été fait maintes fois pour les antagonistes de l'adrénaline ou de l'acétylcholine.

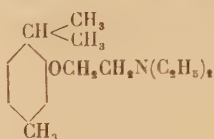
Cette étude nous a semblé présenter un intérêt assez grand pour mériter d'être abordée : tel est le but de ce travail.

*
* *

A quelle série chimique allions-nous nous adresser ?

Nous avons à notre disposition un certain nombre de produits synthétisés dans le laboratoire de M. Fourneau en vue d'une action sympatholytique ou sympathomimétique. Recherchant si parmi eux il ne s'en trouverait pas qui possédassent quelque activité antihistaminique, nous avons essayé successivement : des quinoxéthylamines, des naphtoxyéthylamines, des dioxans, dont l'activité remarquablement sympatholytique a été signalée pour la première fois par D. Bovet et P. Maderni [12], des phénoxyéthylamines. C'est dans cette dernière série, étudiée largement dans le domaine sympatholytique par J. Lévy [52] que nous avons trouvé un produit manifestant un antagonisme très net vis-à-vis de l'histamine :

la (2)isopropyl(3)méthylphénoxyéthyl-diéthylamine (929 F)

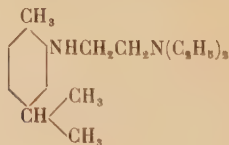


929 F.

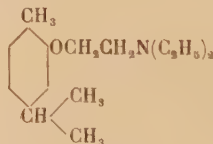
Ce n'est pas la première fois qu'une activité physiologique est reconnue à ce produit. En 1929, Anan [2] notait son effet sympatholytique sur l'utérus et l'intestin du lapin, sous le nom de thymoxyéthyl-diéthylamine. Depuis, plusieurs travaux japonais ont signalé son action sur l'hypoglycémie (Asakura [4]) et l'hypertension (Maeda [55]) adrénaliniques. En France, si Bovet et Maderni [42] n'obtiennent avec le 929 F qu'une très faible action sur l'hypertension, ils observent aussi l'inversion de l'action inhibitrice intestinale de l'adrénaline.

Ayant donc constaté l'activité antihistaminique du 929 F, nous nous sommes demandé comment pourraient jouer sur cette activité les modifications apportées soit à la chaîne, soit au noyau benzénique : d'où l'étude des mono- et diméthylphénoxyéthylamines.

Nous en étions là de nos recherches lorsque nous eûmes entre les mains quelques éthylènediamines préparées par M^{mo} de Lestrangé et J.-P. Fourneau. Aucune des bases signalées comme sympathicomimétiques par ces chimistes et D. Bovet [43] ne possède une action antihistaminique. Par contre, nous avons pu retrouver toute l'action du 929 F avec la N(2)méthyl(3)isopropylphényl N'diéthyléthylènediamine (1691 F), dont la structure chimique rappelle parfaitement celle du 1379 F isomère du 929 F et aussi actif que lui.



1.691 F.



1.379 F.

Enfin, cette série des éthylènediamines nous a livré un pro-

Le premier rapportera les résultats obtenus avec les différents produits sur un même test physiologique : la protection du cobaye contre le choc histaminique.

Dans les chapitres II, III et IV, nous dirons successivement à quelles manifestations physiologiques de l'histamine peut s'étendre l'antagonisme constaté, puis si cette action est bien spécifiquement antihistaminique ; enfin, nous émettrons quelques idées sur le mode d'action des antihistaminiques dans l'organisme.

Devant l'activité particulière présentée au cours de cette étude par la (2)isopropyl(5)méthylphénoxyéthyl-diéthylamine (929 F) et la NphénylNéthylN'diéthyléthylènediamine (1371 F), il nous a semblé intéressant de consacrer la cinquième partie de ce travail à une brève étude pharmacologique de ces deux corps et de rapporter, dans un dernier chapitre, les premiers résultats obtenus avec le 929 F dans deux phénomènes imputables en grande partie à l'histamine : le choc anaphylactique expérimental du cobaye et l'intoxication expérimentale du même animal à l'ypérite.

RECHERCHES SUR L'ACTION ANTIHISTAMINIQUE DE SUBSTANCES NOUVELLES

A. — RECHERCHE D'UN TEST.

Au moment de rechercher un produit actif contre l'histamine, une question primordiale s'est posée à nous. Sur quelle manifestation physiologique de cette amine allions-nous essayer l'action antagoniste de nos produits ? Nous avons déjà exposé la multiplicité des actions de l'histamine dans l'organisme. Laquelle de ces actions était assez constante pour servir de test dans la comparaison de plusieurs produits ? Deux d'entre elles ont retenu notre attention :

1° La contraction provoquée sur une anse intestinale isolée de cobaye, par addition d'histamine dans le bain où elle plonge : nos premiers résultats furent obtenus par cette méthode.

2° Le choc histaminique expérimental du cobaye : c'est, à présent, le test que nous préférons pour l'étude de nos antihistaminiques.

Nous allons exposer successivement l'une et l'autre méthodes et signaler les raisons qui nous ont amenée à adopter définitivement la seconde.

1° INTESTIN ISOLÉ DU COBAYE. — Mise en évidence par Dale et Laidlaw [23], Guggenheim et Löffler [39], Feldberg et ses collaborateurs [33], l'action de l'histamine sur l'anse intestinale isolée de cobaye est aujourd'hui couramment utilisée

pour le dosage biologique depuis la publication de Barsoum et Gaddum relative à ce sujet.

L'anse intestinale est prélevée sur la partie terminale de l'intestin grêle d'un cobaye préalablement saigné par section des carotides. Elle est aussitôt plongée dans une solution de Tyrode non glucosé, dont la composition a été fixée par Webster [90] (NaCl, 9 grammes ; CaCl₂, 0 gr. 2 ; KCl, 0 gr. 2 ; MgCl₂, 0 gr. 1 ; eau, q. s. pour 1 litre) aux environs de 38°. Un fragment long de 2 à 3 centimètres est alors prélevé et suspendu à un stylet inscripteur dans un bain d'une solution de Tyrode-Webster de 100 cent. cubes convenablement aéré et maintenu à 38°.

Dans de telles conditions, l'addition de 1 γ d'histamine (0 milligr. 001) provoque toujours une réaction de l'intestin (1). Sur certains intestins très sensibles, on obtient même une réponse à 0,1 γ . La contraction, minime avec ces faibles doses, devient très forte si l'on ajoute 10 γ au bain : c'est cette dose que nous avons choisie pour l'essai de nos produits.

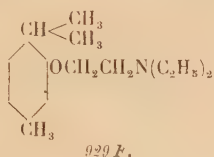
En pratique, on attend environ dix minutes après la suspension de l'anse intestinale au stylet inscripteur, puis on ajoute au bain 10 γ d'histamine (1 cent. cube d'une solution au 1/100.000) ; après lavage, on recommence jusqu'à obtention de deux contractions consécutives identiques. Si cela ne se réalise pas, l'intestin est éliminé.

On ajoute alors au bain 1 cent. cube de la solution du produit à étudier, puis 10 γ d'histamine. Si l'action de l'histamine est diminuée, on essaye après lavage 10 γ d'histamine dans un bain de solution de Tyrode-Webster pure pour vérifier la constance de la réponse ; on augmente dans les mêmes conditions d'expérience la concentration de la solution du produit en essayant jusqu'à obtention de la suppression totale de l'effet histaminique.

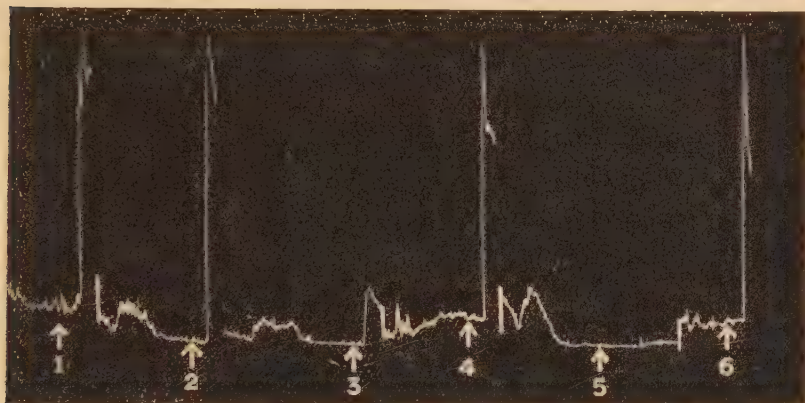
Une telle méthode nous a permis de remarquer la très grande activité de la (2)isopropyl(5)méthylphénoxyéthyl-diéthylamine (929 F), qui supprime presque toujours l'action de 10 γ d'histamine par addition de 1 cent. cube d'une solution

(1) Sauf indication contraire les doses de produit indiquées dans les expériences effectuées, suivant la technique de Dale, se rapportent à la quantité totale de substance ajoutée à un bain de 100 cent. cubes.

au 1/10.000, soit 0 milligr. 1 de 929 F, alors que tous les autres produits essayés [phénoxyéthyl-diéthylamine, naphthoxy-



éthyl-diéthylamine, dioxans (2), quinoléïnes] n'agissaient qu'aux doses supérieures à 1 milligramme.



GRAPHIQUE I. — Intestin de cobaye isolé, bain de 100 cent. cubes. En 1, 4, 6, addition de 0 milligr. 01 d'histamine dans une solution de Tyrode Webster pure. En 2, addition de 0 milligr. 01 d'histamine après 0 milligr. 01 de 929 F. En 3, addition de 0 milligr. 01 d'histamine après 0 milligr. 05 de 929 F. En 5, addition de 0 milligr. 01 d'histamine après 0 milligr. 1 de 929 F.

On remarquera sur la figure que la dernière contraction provoquée par l'histamine est égale à la première ; ceci oppose nos résultats à ceux obtenus par Guillot et Ong Siam [40] avec quelques substances capillaro-actives. Ces auteurs décrivent une action inhibitrice de ces produits (alcools, sels biliaires) vis-à-vis de l'histamine, pour de fortes concentrations (100 milligrammes et 1 gramme pour 100 cent. cubes). Cette inhibition persiste après lavage et il arrive souvent qu'on ne retrouve

(2) Les bons résultats obtenus par UNGAR, PARROT et BOVET [84] avec le 933 F s'expliquent par le fait que ces auteurs travaillent avec des doses beaucoup plus faibles d'histamine (1 γ).

jamais l'action primitive de l'histamine. Des concentrations plus faibles sont sans effet.

2° TOXICITÉ (COBAYE). — Plusieurs inconvénients nous ont obligée à abandonner ce mode de classification. Tout d'abord, lorsqu'on atteint les concentrations annulant l'effet de 10 γ d'histamine sur l'intestin, celui-ci ne répond pas toujours après lavage comme avant l'essai : si la contraction musculaire garde la même intensité, elle se laisse plus facilement diminuer ou supprimer dans les essais suivants. On ne peut donc attribuer aux derniers essais effectués sur un intestin la même valeur qu'aux premiers. D'autre part, les concentrations actives varient d'un intestin à l'autre. Avec le 929 F, par exemple, si 0 milligr. 1 suffit généralement pour annuler l'effet de 10 γ d'histamine, il faut parfois augmenter la dose jusqu'à 0 milligr. 5, voire 1 milligramme pour obtenir le même effet. Nous avons alors pensé mesurer l'action antihistaminique de nos produits d'après la protection obtenue chez le cobaye, contre une dose d'histamine mortelle pour des animaux témoins.

On sait que le cobaye est l'animal le plus sensible à l'histamine. La dose mortelle (inoculation intraveineuse) indiquée par Leschke [50] est de 0 milligr. 1 pour des cobayes de 230 à 300 grammes. Les mêmes résultats sont donnés par Schmidt et Stähelin [67]. Ces doses correspondent donc à 0,3-0 milligr. 4 par kilogramme.

Dale et Laidlaw [23] constatent qu'une injection de 0 milligr. 5 pour des cobayes pesant 800-1.000 grammes est toujours mortelle.

La Barre [5], enfin, donne 0 milligr. 35 comme dose généralement mortelle pour des cobayes de 500 grammes.

Dans nos très nombreux essais, nous avons été à même de confirmer ces données. Nous avons employé des cobayes pesant de 300 grammes à 600 grammes. Nous avons pu alors constater que, dans une série provenant du même élevage, la dose minima mortelle est remarquablement constante : en général, 0 milligr. 5 par kilogramme. Nous avons pourtant rencontré quelques séries d'animaux moins sensibles pour qui la dose minima mortelle s'élevait jusqu'à 1 milligramme par kilo-

gramme, ce qui dépasserait encore les chiffres donnés par la Barre. Rappelons les symptômes classiques : l'animal présente un choc en tout comparable au choc anaphylactique : bonds, arrêts respiratoires, hypothermie ; il tombe rapidement dans le coma et reste couché sur le côté, inerte, jusqu'à la mort, qui survient généralement en l'espace de trois à quatre minutes.

a) *Introduction du produit par voie sous-cutanée.* — Nous avons tout d'abord effectué la protection par l'injection sous-cutanée du produit. Vingt minutes avant l'injection intraveineuse d'histamine, nous injectons sous la peau 40 milligrammes par kilogramme du produit, cette dose donnant de bons résultats avec le 929 F, produit le plus actif dans la série des phénoxyéthylamines.

Les animaux font presque toujours un choc, parfois très violent ; ils peuvent même tomber dans le coma, mais peu à peu la respiration reprend un rythme normal et l'on assiste à une véritable résurrection.

La classification des produits reposait sur la proportion des survivants chez les animaux ainsi traités. Par cette méthode s'affirme de nouveau la supériorité de la (2)isopropyl(5)méthylphénoxyéthyl-diéthylamine (929 F), qui nous donna 80 p. 100 de survies dans les conditions ci-dessus indiquées. Voici le protocole d'une expérience :

TABEAU I.

NUMÉROS	POIDS en grammes	929 F en milligrammes par kilogramme	HISTAMINE en milligramme par kilogramme	OBSERVATIONS
<i>Témoins :</i>				
78/43 . . .	610		0,5	Mort en 2 minutes.
41	520		0,5	Mort en 3 minutes.
77/43 . . .	690		0,5	Mort en 2 minutes.
<i>Protégés :</i>				
66	660	40	0,5	Troubles, 10 minutes survie.
64	640	40	0,5	Aucun trouble, survie.
17	560	40	0,5	Troubles, 15 minutes survie.
76	610	40	0,5	Troubles, 10 minutes survie.
43	450	40	0,5	Mort en 6 minutes.

Tous les animaux survivants ont reçu, deux à sept jours plus tard, la dose mortelle d'histamine (0 milligr. 5 par kilogramme) : tous sont morts.

Malheureusement, cette méthode, comme toutes celles se basant sur des statistiques, demandait un très grand nombre d'expériences. Aussi avons-nous pensé à la modifier ; c'est ce qui nous a mené à la technique définitivement adoptée dorénavant dans l'étude des produits essayés.

b) *Introduction du produit par voie intraveineuse.* — Le cobaye, couché sur le dos, est solidement attaché à la table d'opération. On fixe une aiguille dans la veine jugulaire, sans précaution d'asepsie, car on ne laissera l'animal qu'une fois mort. On injecte 5 milligrammes par kilogramme (solution à 1 p. 100) du produit à essayer. Cette dose a été fixée d'après les essais effectués avec le 929 F. Une dose plus faible ne protège pas l'animal ; une dose plus forte ne le protège pas plus et risque, au contraire, de l'intoxiquer, la toxicité de tous ces produits étant très élevée. Cinq minutes après cette première intervention, on injecte dans la veine une dose minima mortelle d'histamine : 0 milligr. 5 ou 1 milligramme suivant la série de cobayes. Si l'animal ne meurt pas et fait un choc, on attend qu'il soit un peu rétabli (cinq à dix minutes), puis on donne successivement, et dans les mêmes conditions, 1,5 dose minima mortelle, 2 doses minima mortelles, etc., jusqu'à la mort. On obtient alors des résultats cons-

TABIEAU II.

DATE de l'expérience	NUMÉRO du cobaye	POIDS en grammes	D. M. M. en milligramme	RÉSULTATS		
				1 d. m. m.	2 d. m. m.	3 d. m. m.
23 novembre 1938 .	1	520	1	V	V	+
23 novembre 1938 .	2	545	1	V	V	+
17 octobre 1938 . .	3	350	1	V	+	
17 octobre 1938 . .	4	360	1	V	V	+
17 octobre 1938 . .	5	400	1	V	V	+
23 décembre 1938 .	6	605	0,5	V	+	
23 décembre 1938 .	7	475	0,5	V	V	+
11 janvier 1938. . .	8	540	0,5	V	V	+
11 janvier 1938. . .	9	460	0,5	V	V	+

V, survie ; +, mort.

tants. Un même produit protège les cobayes contre une dose d'histamine qui est toujours sensiblement le même multiple de la dose minima mortelle. Ce multiple reste le même si l'on opère avec des cobayes succombant sans protection à 0 milligr. 5 par kilogramme d'histamine, ou avec ceux succombant avec 1 milligramme par kilogramme.

Remarquons qu'il n'y a pas désensibilisation du cobaye à l'histamine par l'injection de faibles doses non mortelles avant l'administration de la dose mortelle. Les cobayes protégés par le 929 F résistent à l'injection de 2 doses minima mortelles précédées ou non d'une plus faible dose d'histamine.

Il n'y a pas non plus addition de l'effet toxique : l'animal protégé succombe à 3 doses minima mortelles précédées ou non de doses plus faibles.

B. — ACTION DE LA ISOPROPYL(3)MÉTHYLPHÉNOXYÉTHYLDIÉTHYL-AMINE (929 F) ET DE LA NPHÉNYLNÉTHYLN'DIÉTHYLÉTHYLÈNE-DIAMINE.

Cette technique nous a permis de constater, une fois de plus, la supériorité du 929 F sur les autres dérivés de la phénoxyéthyl-diéthylamine : c'est le seul de ces composés, avec son isomère, la (2)méthyl(3)isopropylphénoxyéthyl-diéthylamine (1379 F), à protéger les cobayes contre 2 doses minima mortelles d'histamine. Elle permet aussi de placer son activité au-dessus de celle de l'atropine, dont la propriété protectrice vis-à-vis du choc histaminique du cobaye avait déjà été mise en évidence par la Barre [5], puis Dale et Laidlaw [23]. Dans nos essais, 5 milligrammes par kilogramme d'atropine n'ont protégé le cobaye que contre 1 dose minima mortelle d'histamine.

Elle nous a permis, enfin, de placer au-dessus de cette activité celle d'une substance de constitution chimique totalement différente : la NphénylnéthylN'diéthyléthylènediamine (1374 F), dont 5 milligrammes, injectés dans la veine, protègent le cobaye contre 3 et 4 doses minima mortelles d'histamine.

Ce même 1374 F essayé par voie sous-cutanée pour protéger le cobaye contre le choc histaminique s'est montré plus actif

TABLEAU III.

DATE de l'expérience	NUMÉRO du cobaye	POIDS en grammes	D. M. M. en milligramme	NOMBRE DE D. M. M. reques par le cobaye				
				1	2	3	4	5
17 octobre 1938 . . .	1	400	1	V	V	+		
18 octobre 1938 . . .	2	425	1	V	V	V	V	+
18 octobre 1938 . . .	3	350	1	V	V	V	+	
22 novembre 1938 . . .	4	520	0,5	V	V	V	V	+
22 novembre 1938 . . .	5	345	0,5	V	V	V	+	
26 janvier 1939 . . .	6	610	0,3	V	V	V	+	
26 janvier 1939 . . .	7	550	0,3	V	V	V	V	+
26 janvier 1939 . . .	8	575	0,3	V	V	V	+	

+, mort; V, survie.

là encore que le 929 F, puisque, sur les 5 cobayes protégés, aucun n'a présenté le moindre choc, contrairement à ce qui se passe avec le 929 F.

TABLEAU IV.

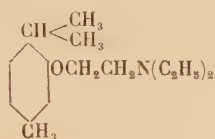
NUMÉROS	POIDS en grammes	1571 F en milligrammes	HISTAMINE en milligramme	OBSERVATIONS
1	610		0,5	Mort en 3 minutes.
2	710		0,5	Mort en 4 minutes.
3	630		0,5	Mort en 7 minutes.
4	630	40	0,5	Pas de choc, survie.
5	600	40	0,5	Pas de choc, survie.
6	615	40	0,5	Pas de choc, survie.
7	720	40	0,5	Pas de choc, survie.
8	645	40	0,5	Pas de choc, survie.

C. — RELATION ENTRE LA CONSTITUTION CHIMIQUE ET L'ACTION ANTITOXIQUE.

Nous trouvant en possession de ces deux produits nettement actifs sur le choc histaminique du cobaye, nous nous sommes demandé comment les variations chimiques apportées à la formule de chacun de ces corps influençait l'action antitoxique observée sur le cobaye.

1° LA (2)ISOPROPYL(5)MÉTHYLPHÉNOXYÉTHYLDIÉTHYLAMINE (929 F)

ET LES DÉRIVÉS VOISINS. — Deux sortes de modifications peuvent être effectuées sur la formule chimique de la (2)isopropyl (5)méthylphénoxyéthyl-diéthylamine (929 F) :



a) Une série d'opérations portant sur la chaîne aminée.

b) Une série de modifications portant sur le noyau phénol.

a) *Modifications portant sur la chaîne aminée.* — La suppression d'un des groupements éthyl dans le radical aminé amenant à une amine secondaire, supprime toute action antihistaminique : la (2)isopropyl(5)méthylphénoxyéthyl-diéthylamine (1482 F) ne protège plus le cobaye contre une seule dose minima mortelle.

On note aussi une diminution d'action lorsqu'on remplace le groupement aminé par un groupement pipéridiné (1464 F).

b) *Modifications portant sur le noyau.* — Nos premiers essais dans cette voie portèrent sur 3 dérivés isomères de ceux précédemment étudiés :

La (2)méthyl(5)isopropylphénoxyéthyl-diéthylamine (1379 F), isomère du 929 F.

La (2)méthyl(5)isopropylphénoxyéthyl-éthylamine (1483 F), isomère du 1482 F.

La (2)méthyl(5)isopropylphénoxyéthyl-pipéridine (1465 F), isomère du 1464 F.

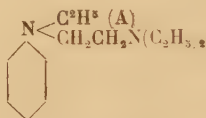
L'antagonisme, vis-à-vis de l'histamine, des isomères offrent une similitude parfaite : action identique des 929 F et 1379 F, même diminution d'action apportée par le groupement pipéridine, même inaction de l'amine secondaire.

Supprimant le groupement isopropyl sur le noyau benzénique, nous avons recherché l'activité de quelques dérivés de la phénoxyéthyl-diéthylamine (928 F). Nous avons essayé les méthylphénoxyéthyl-diéthylamines (936 F, 1702 F, 1703 F), la paraméthoxyéthyl-diéthylamine (940 F), la paraallylphénoxyéthyl-diéthylamine (1274 F), les phénylphénoxyéthyl-diéthylamines (1262 F, 1306 F, 1323 F), enfin la diméthyl(2-5)phénoxyéthyl-diéthylamine (1655 F).

Seule a manifesté une activité la diéthylaminoéthoxy(2)di phényle (1262 F), mais son action très spéciale sur le cœur, signalée tout récemment par D. Bovet [14] l'écarte d'une étude antihistaminique.

La diméthylphénoxyéthyl-diéthylamine a, elle aussi, manifesté une certaine activité — moindre toutefois que celle observée avec le 929 F. On est donc en droit de conclure à l'action favorable du groupement isopropyl.

2° LA NPHÉNYLNÉTHYLN'DIÉTHYLÉTHYLÈNEDIAMINE (1571 F) ET LES DÉRIVÉS VOISINS. — Les modifications portant sur le groupement aminé N' aboutissent aux mêmes conclusions dans cette série que dans celle des phénoxyéthylamines : les amines secondaires et tertiaires se montrant bien inférieures aux amines tertiaires. Ceci posé, deux modifications peuvent être apportées à la formule du 1571 F :



a) Le remplacement du groupement éthyl (A) par d'autres alcoyls et même par un hydrogène ;

b) L'apport de quelques groupements sur le noyau.

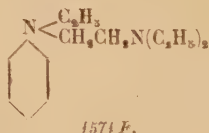
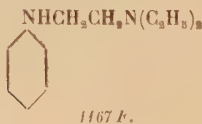
a) *Variation du groupement (A).* — Dans cette série, nous avons trois produits :

Le 1167 F, où l'éthyl est remplacé par un hydrogène ; totalement inactif sur le choc histaminique.

Le 1335 F, où l'éthyl est remplacé par un groupement méthyl ; l'action antitoxique commence à apparaître, mais est encore très faible.

Le 1709 F, où le groupe éthyl est remplacé par un isopropyl ; ce corps est moins actif que le 1571 F.

b) *Modifications portant sur le noyau même.* — Deux cas sont alors à considérer suivant que l'on part du 1167 F ou du 1571 F.

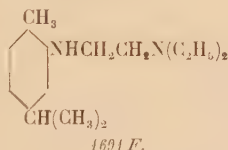
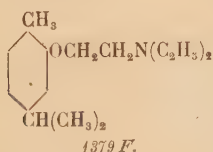


Dans le premier cas, les résultats sont exactement superposables à ceux obtenus avec la phénoxyéthylamine : l'addition d'un groupe méthyl en quelque position qu'il se trouve par rapport à la fonction aniline, n'apporte aucune augmentation à l'action antihistaminique. Celle-ci commence à se manifester

TABLEAU V.

FORMULES	$X = \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$X = \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$X = \text{N} \begin{cases} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}_2$
	928 F. I. ah = 1.	1167 F. I. ah = 1.	1571 F. I. ah = 4.
	1702 F. I. ah = 1.	1332 F. I. ah = 1.	1599 F. I. ah = 1,5.
	1653 F. I. ah = 2.	1656 F. I. ah = 2.	1670 F. I. ah = 1,5.
	1379 F. Isomère du 929 F. I. ah = 3.	1691 F. I. ah = 3.	1699 F. I. ah = 1.
I. ah, indice antihistaminique = nombre de doses mortelles nécessaires pour tuer l'animal protégé par 5 milligrammes du produit injecté dans la veine.			

lorsqu'on ajoute un nouveau groupement méthyl au noyau, leur position n'ayant d'ailleurs pas d'influence. Enfin on retrouve toute l'activité du 929 F lorsqu'on arrive à la N(5)iso-



propyl(2)méthylphénylN'diéthyléthylènediamine (1691 F) dont la constitution rappelle tout à fait celle du 1379 F, isomère du 929 F et d'activité antitoxique identique.

L'isomère du 1691 F correspondant au 929 F n'a pas été

TABLEAU VI.

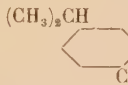
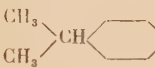
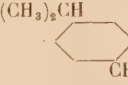
NUMÉRO du produit	NOM DU PRODUIT	FORMULE CHIMIQUE	TOXICITE (LAPIN) en gramme par kilogramme		I. A. H.
			D. M. T.	D. m. m.	
928 F	Phénoxyéthyl- diéthylamine.		0,015	0,035	1
936 F	Méthyl(4)phénoxyéthyl- diéthylamine.		0,010	0,040	1
1655 F	Diméthyl(2-5)- phénoxyéthyl- diéthylamine.		0,010	0,020	2
929 F	Isopropyl(2)méthyl(5)- phénoxyéthyl- diéthylamine.		0,005	0,025	3
1379 F	Méthyl(2)isopropyl(5)- phénoxyéthyl- diéthylamine.		0,005	0,025	3
1464 F	Isopropyl(2)méthyl(5)- phénoxyéthylpipéridine.		0,010	0,030	2
1482 F	Isopropyl(2)méthyl(5)- phénoxyéthyléthylamine.		0,010	0,035	1

D. M. T., dose maxima tolérée; D. m. m., dose minima mortelle; I. a. h., indice antibistaminique (choc).

étudié. Sa préparation chimique offrait de grosses difficultés et tout fait supposer qu'il ne se différencie pas plus de son isomère que le 929 F ne se différencie du 1379 F.

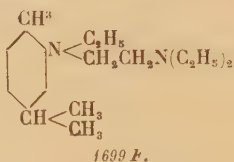
Nous avons été vivement frappée par un tel parallélisme,

TABLEAU VII.

NUMÉRO du produit	NOM DU PRODUIT	FORMULE CHIMIQUE	TOXICITÉ lapins (I. V.) en gramme par kilogramme		I. A. H.
			D. M. T.	D. m. m.	
1167 F	Nphényl-N'diéthyl-éthylènediamine.		0,045	0,050	1
1332 F	Nméthyl(3)phényl-N'diéthyl-éthylènediamine.		0,005	0,030	1
1656 F	Ndiméthyl(2-5 phényl-N'diéthyléthylène-diamine.		0,005	0,030	2
1691 F	Nméthyl(2)isopropyl(5)-phénylN'diéthyl-éthylènediamine.		0,010	0,020	3
1718 F	Nisopropyl(4)phényl-N'diéthyléthylène-diamine.		0,0025	0,025	1
1333 F	NphénylNméthyl-N'diéthyléthylène-diamine.		0,010	0,040	1,5
1571 F	NphénylNéthyl-N'diéthyléthylène-diamine.		0,005	0,025	4
1551 F	NphénylNéthyl-éthylènediamine.		0,020	0,060	1
1599 F	Nméthyl(2)phényl-NéthylN'diéthyl-éthylènediamine.		0,005	0,020	2
1670 F	Ndiméthyl(2-5)phényl-NéthylN'diéthyl-éthylènediamine.		0,0025	0,020	1,5
1699 F	Nméthyl(2)isopropyl(5)-NéthylN'diéthyl-éthylènediamine.		0,0025	0,015	1
1709 F	NphénylNisopropyl-N'diéthyléthylène-diamine.		0,002	0,015	3

D. M. T., dose maxima tolérée; D. m. m., dose minima mortelle; I. a. h., indice antihistaminique (choc).

présenté par l'activité de ces deux séries de corps, aussi placions-nous de gros espoirs dans les produits de constitutions semblables dérivés de la NphénylNéthylN'diéthyléthylène-diamine (1371 F), le point de départ possédant cette fois une grande activité. Quelle ne devrait pas être celle du 1699 F dont la formule se rattachait à celles du 1379 F et du 1691 F.



Or, le 1699 F essayé sur le cobaye ne révéla aucune action protectrice contre le choc histaminique.

Étudiant les autres produits dans cette série de modifications, nous nous aperçûmes que déjà la présence d'un groupement méthyl sur le noyau diminuait considérablement l'activité antitoxique. Là encore la position ne joue aucun rôle — l'adjonction d'un second groupement méthyl ne modifie pas, cette fois, l'action du produit.

3° CONCLUSIONS. — Les résultats obtenus avec les dérivés du 929 F peuvent être résumés dans le tableau V.

La divergence présentée par la troisième série avec les deux autres ne semble pas imputable à la seule fantaisie d'une science aussi capricieuse que la pharmacologie. Nous verrons, dans un prochain chapitre, qu'en rapprochant ces résultats d'un ensemble d'autres observations, il est peut-être possible d'en tirer quelques éclaircissements sur le mode d'action de ces divers produits.

II

RAPPORTS ENTRE L'ACTION ANTITOXIQUE ET L'ACTION ANTIHISTAMINIQUE PRÉSENTÉES SUR DIVERS ORGANES

Voilà donc deux produits chimiques, la (2)isopropyl(5)méthylphénoxyéthyl-diéthylamine (929 F) et la NphénylNéthylN'diéthyléthylènediamine (1571 F) très actifs sur le choc histaminique expérimental du cobaye, et quelques autres qui présentent une activité plus ou moins prononcée. Pourrions-nous leur appliquer pour autant le qualificatif d'antihistaminiques ? Nous avons insisté en effet, au début de ce travail, sur la multiplicité des actions de l'histamine dans l'organisme animal ; le fait que le 929 F et le 1571 F protègent le cobaye contre le choc histaminique n'implique pas qu'ils agissent en antagonistes vis-à-vis de toutes les manifestations de l'histamine. Pour nous éclairer sur ce point, nous nous sommes limités dans ce travail à l'action des 929 F et 1571 F sur le spasme histaminique des muscles lisses, et sur quelques manifestations vasculaires de ce poison. Nous avons, en outre, comparé les activités antitoxiques de quelques produits avec leurs actions antagonistes observées sur l'intestin ou les bronches de cobaye.

A. — ACTION DU 929 F ET DU 1571 F SUR LES MUSCLES LISSES.

1° INTESTIN DE COBAYE ISOLÉ. *Action du 929 F.* — Cette action, déjà mentionnée, peut être résumée dans le tableau suivant :

TABEAU VIII

CONCENTRATION en histamine (milligramme dans un bain de 100 cent. cubes)	CONCENTRATION en 929 F (milligramme dans un bain de 100 cent. cubes)	EFFET SUR L'INTESTIN
0,01.	0	Contraction maxima.
0,01.	0,01	Contraction maxima ou légèrement diminuée.
0,01.	0,05	Très faible contraction ou contraction nulle.
0,01.	0,1	Contraction nulle.
0,01.	1	1 dose d'histamine, dix fois plus forte, est sans action.

Action du 1571 F. — Le tableau précédent pourrait être appliqué aux résultats obtenus avec le 1571 F, l'activité de ce produit se montrant, en effet, tout à fait semblable à celle du 929 F : 0 milligr. 01 ou 0 milligr. 02 ajoutés au bain de 100 cent. cubes diminuent déjà l'action de 0 milligr. 01 d'histamine ; cette action est complètement supprimée par 0 milligr. 05 de 1571 F (Graphique II).

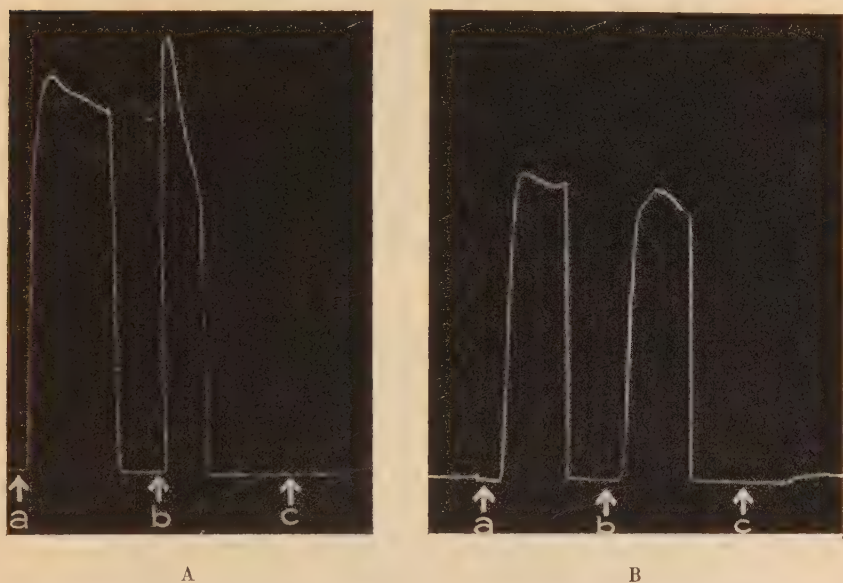
2° INTESTIN ET ESTOMAC *in situ*. — Sur le chien endormi au chloralose nous avons pu mettre en évidence l'action du 929 F sur le spasme intestinal provoqué par l'injection dans la veine saphène de 0 milligr. 004 par kilogramme d'histamine : le péristaltisme intestinal est enregistré grâce à un ballon plein d'eau introduit dans une anse intestinale. Le spasme n'apparaît plus du tout lorsqu'on a injecté préalablement à l'animal 5 milligrammes par kilogramme de 929 F dans la veine (Graphique III).

Une même méthode nous a permis de constater l'action préventive du 929 F sur les spasmes stomacaux provoqués par l'histamine chez le cobaye.

3° UTERUS ISOLÉ DE COBAYE. — L'utérus est prélevé sur une cobaye non gravide, assommée puis saignée par section des carotides, les cornes utérines sectionnées au niveau de la trompe sont immédiatement plongées dans une solution de Tyrode glucosée tiède, puis suspendues chacune à l'extrémité du stylet inscripteur, tout en plongeant dans un bain d'une

solution de Tyrode de 50 cent. cubes (NaCl , 8; CaCl_2 , 0,20; KCl , 0,20; MgCl_2 , 0,04; CO_3NaH , 1; $\text{PO}_4\text{Na}_2\text{H}$, 0,05; glucose, 1, eau, q. s. pour 1.000) maintenu à 38° .

L'action antihistaminique du 929 F est moins manifeste sur l'utérus que sur l'intestin de cobaye ; en effet, les doses de l'ordre du dixième de milligramme ne modifient pas la réponse utérine contrairement à ce qui se passe sur l'intestin. Toutefois, nous avons pu constater la disparition de l'action hista-



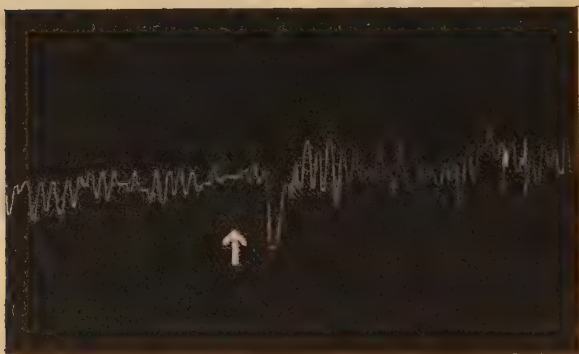
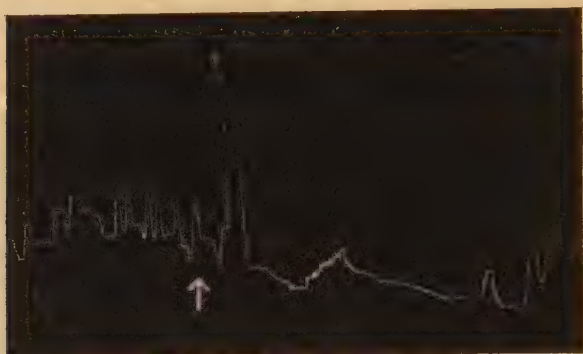
GRAPHIQUE II. — Intestin de cobaye isolé, bain de 100 cent. cubes. A, action de 0 milligr. 01 d'histamine dans la solution pure (a, b) et additionnée de 0 milligr. 05 de 929 F (c); B, action de 0 milligr. 01 d'histamine dans la solution pure (a, b) et additionnée de 0 milligr. 05 de 1571 F (c).

minique (0 milligr. 01) après un bain de deux heures dans une solution de Tyrode additionnée de 929 F (0 milligr. 5 dans 50 cent. cubes).

Néanmoins, la dose de 0 milligr. 01 d'histamine provoque rarement la contraction maxima de l'utérus ; pour obtenir celle-ci, il faut doubler la dose, la concentration précédente du bain en 929 F ne suffit plus alors pour prévenir l'action, et l'on est obligé d'employer des doses de 929 F provoquant

par elles-mêmes une excitation utérine (2 milligrammes pour 50 cent. cubes). Pour obvier à cet inconvénient et mettre en évidence l'action antihistaminique, nous avons eu recours à l'expédient suivant : on ajoute au bain 2 milligrammes de

A



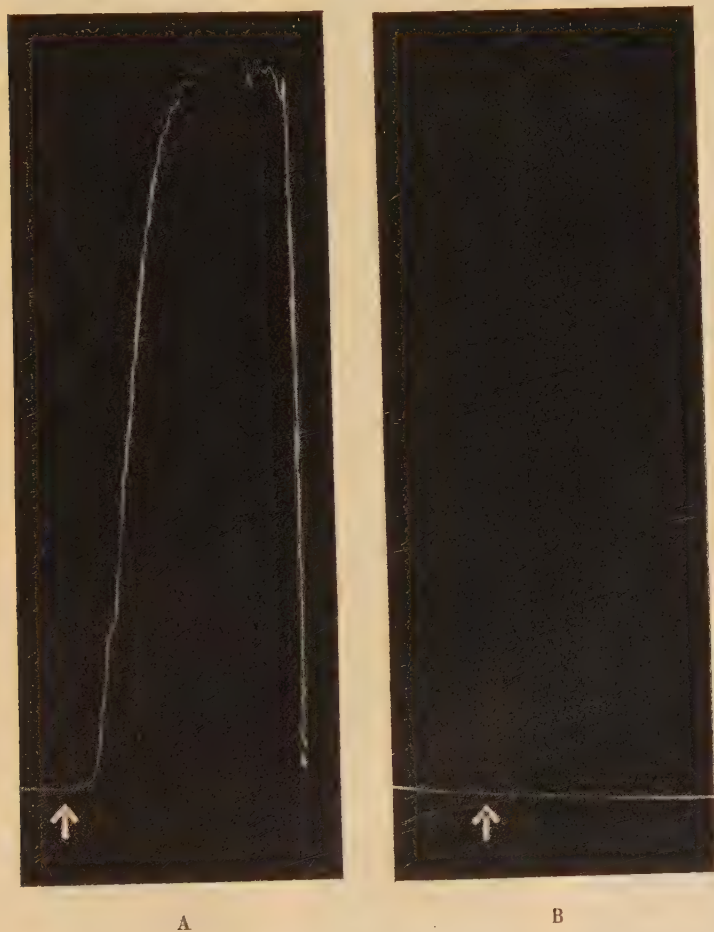
B

GRAPHIQUE III. — Action du 929 F sur le spasme histaminique de l'intestin de chien *in situ*. A, en $\blacktriangle$ injection de 0 milligr. 004 par kilogramme d'histamine dans la veine saphène; B, l'animal a reçu 5 milligrammes par kilogramme de 929 F dans la veine. Même injection d'histamine en $\blacktriangle$.

929 F l'utérus se contracte. Après quelques minutes on remplace le bain par une solution de Tyrode pure : l'utérus se relâche, l'histamine ajoutée alors provoque une contraction; mais, si l'on a soin d'ajouter au préalable au bain une faible

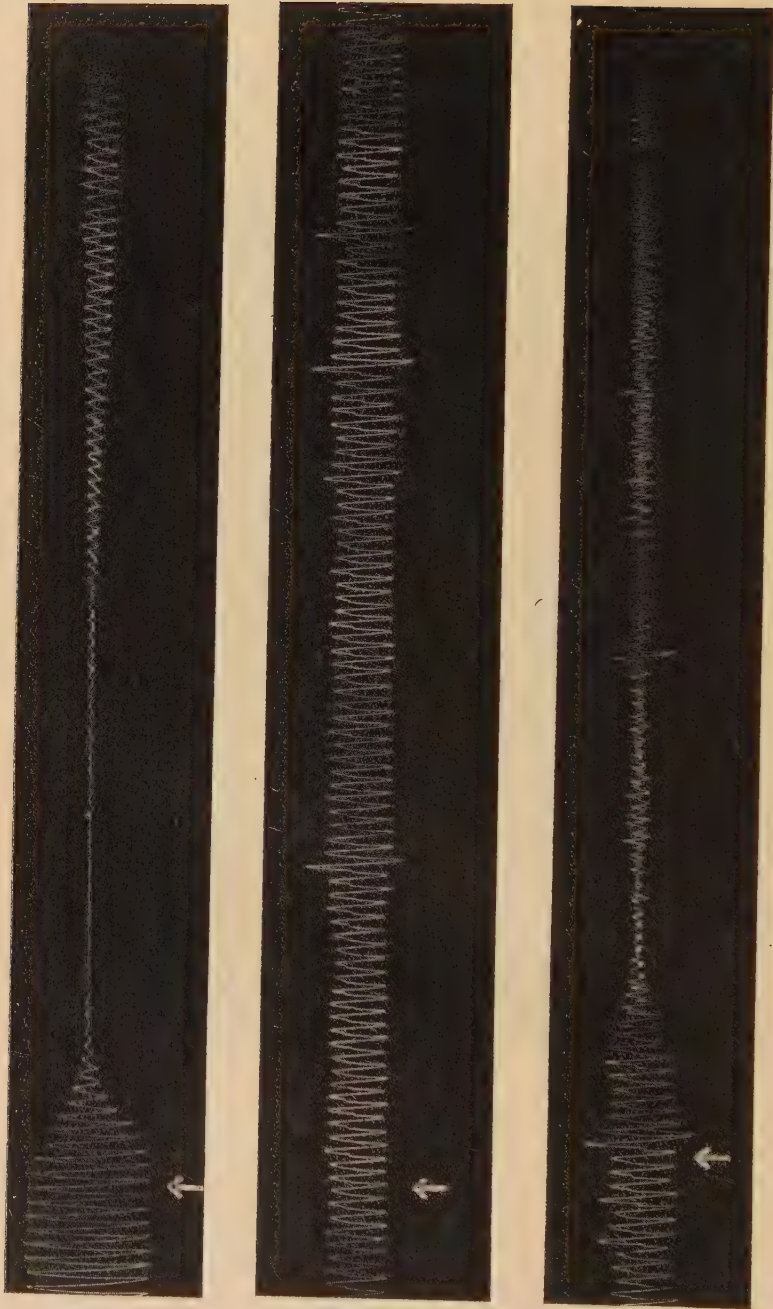
dose de 929 F sans action propre (0,25 à 0 milligr. 5), l'histamine ne provoque plus aucune contraction.

L'action antihistaminique du 1571 F n'a pu être étudiée sur cet organe, car son action œcytotique plus forte encore



GRAPHIQUE IV. — Utérus de cobaye isolé, bain de 50 cent. cubes. A, histamine 0 milligr. 01 dans un bain d'une solution de Tyrode; B, histamine 0 milligr. 01 après deux heures dans un bain de 929 F (0 milligr. 5 dans 50 cent. cubes de solution de Tyrode).

que celle du 929 F offre des difficultés d'autant plus grandes dans cette étude.

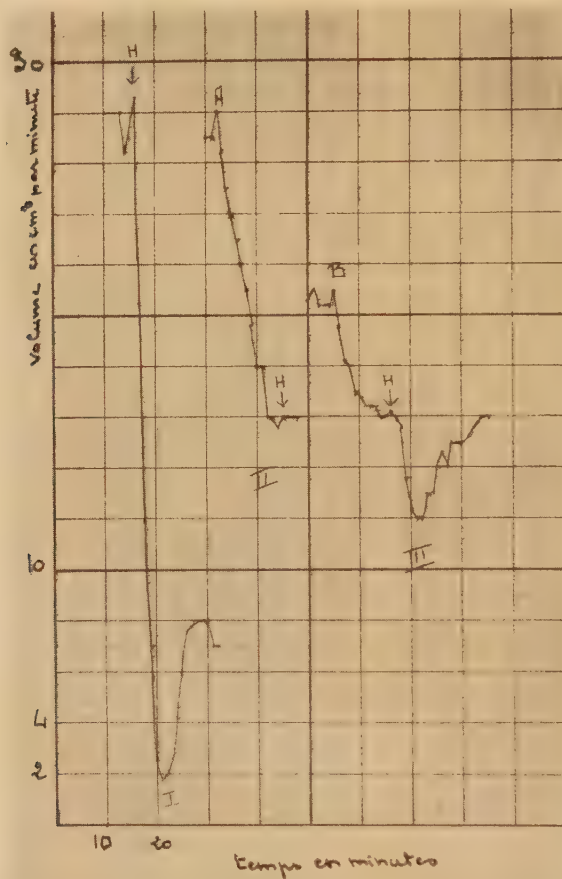


GRAPHIQUE V. — Action du 929 F sur le spasme bronchique histaminique (bronches *in situ*). 1^{re} ligne, action de 0 milligr. 05 d'histamine; 2^e ligne, après 5 milligrammes de 929 F, action de 0 milligr. 05 d'histamine; 3^e ligne, après 5 milligrammes de 929 F, action de 5 milligrammes d'histamine.

4° BRONCHES DE COBAYE. — a) *Action du 929 F sur les bronches in situ du cobaye.* — La broncho-constriction est mesurée par la méthode de Cordier [49]. L'animal endormi à l'uréthane est introduit dans un bocal sans fond, sa tête sortant par le goulot. La peau, sectionnée circulairement à la partie supérieure du cou, est rabattue et liée sur le col du bocal. Le fond de celui-ci est fermé par un bouchon et sa cavité mise en communication avec un petit spiromètre enregistreur. Il est bon de combler avec de l'eau la plus grande partie de l'espace laissée libre dans le bocal, et nécessaire d'assurer et de vérifier la constance de la température. Cet appareil enregistre les variations de volume du poumon. On pratique la respiration artificielle à travers une canule introduite dans la trachée : la force de la pompe restant constante, la diminution d'amplitude des mouvements respiratoires indiquera bien la plus ou moins grande constriction des bronches. Le graphique V indique mieux que n'importe quel commentaire l'action de 5 milligrammes par kilogramme de 929 F sur le spasme provoqué par 0 milligr. 05 par kilogramme d'histamine (graphique V).

b) *Action du 929 F sur les poumons isolés de cobaye.* — Nous avons suivi la méthode déjà utilisée par Sollmann [74], Tainter [78], Thornton [79], Warnant [88], J. Lévy [52], etc. On prélève les poumons sur un cobaye préalablement saigné par section des carotides. On les perfore de quelques trous au moyen d'une grosse aiguille, puis après avoir fixé une canule dans la trachée, on les perfuse avec une solution de Tyrode non glucosée (NaCl, 9 gr.; KCl, 0 gr. 42; CaCl₂, 0 gr. 24; MgCl₂, 0 gr. 005; Co₃NaH, 0 gr. 5; eau, q. s. pour 1 litre), maintenue à 38° et sous pression constante. Le volume du perfusat recueilli toutes les minutes permet de mesurer l'état de constriction des bronches. Il est préférable d'opérer avec un faible débit environ 20 cent. cubes par minute. Dans ces conditions, le débit se stabilise, en général après une dizaine de minutes, il reste alors rigoureusement constant ; s'il ne peut se stabiliser, ces poumons ne peuvent être utilisés. L'histamine est injectée dans le tube de caoutchouc amenant la solution de Tyrode aux poumons. Nous avons essayé de trouver une dose d'histamine capable de produire une contrac-

tion réversible. Malheureusement, les résultats obtenus par ce procédé sont très inconstants ; en particulier, on ne retrouve pas la même bronchoconstriction lorsqu'on injecte deux fois de suite la même dose aux mêmes poumons. Laissant donc les



GRAPHIQUE VI. — *Poumons perfusés*. Courbes du débit. I, perfusion avec une solution de Tyrode pure en H, injection dans le tube d'arrivée aux poumons de 1 milligramme d'histamine. II, perfusion avec une solution de 929 F (1/100.000) à partir de A; en II, injection de 1 milligramme d'histamine. III, perfusion avec une solution de 1.571 F (1/100.000) à partir de B; en H, injection de 1 milligramme d'histamine.

faibles doses nous avons cherché celle capable de produire à coup sûr une forte bronchoconstriction. L'injection de

1 milligramme d'histamine (0 c. c. 5 d'une solution à 2/1.000) produit un spasme violent généralement durable et se traduisant par une diminution de débit variant entre 40 et 100 p. 100.

Nous avons essayé alors de prévenir l'action de cette dose d'histamine par une injection préalable de différentes doses de 929 F. Les résultats furent assez inconstants, bien que l'action préventive soit déjà certaine. Elle se manifeste plus clairement lorsqu'on perfuse les poumons avec une solution de 929 F dans le liquide de Tyrode. En perfusant avec une solution à 1/1.000.000 on obtient déjà une diminution de l'action histaminique ; mais l'action est surtout visible en perfusant avec une solution à 1/100.000. On peut alors supprimer totalement l'action de 1 milligramme d'histamine sur les bronches, comme l'indique la courbe retracée dans la figure VI.

TABLEAU IX.

EXPÉRIENCE	LIQUIDE PERFUSANT	DÉBIT avant 1 milligr. d'histamine (cent. cubes par minute)	DÉBIT après 1 milligr. d'histamine (cent. cubes par minute)	DIFFÉRENCE p. 100	MOYENNE p. 100
1.	Tyrode pur.	17,5	7,5	60	79
2.	Tyrode pur.	17	0	100	
3.	Tyrode pur.	22,5	12,5	40	
4.	Tyrode pur.	13,5	5	63	
5.	Tyrode pur.	27	2	94	
6.	Solution à 1/100.000 de 929 dans le Tyrode.	17,5	17,5	0	9
7.	Id.	16	16	0	
8.	Id.	24	21	12,5	
9.	Id.	14	9	33	
10.	Id.	17	17	0	

Les résultats de 10 expériences sont rapportés dans le tableau ci-contre.

c) *Action du 1571 F sur les bronches isolées de cobaye.* — La méthode utilisée pour le 929 F nous a permis d'étudier l'action du 1571 F sur la bronchoconstriction histaminique.

Nous avons obtenu en général une action moins fortement protectrice qu'avec le 929 F : la moyenne de 5 expériences donne une bronchoconstriction histaminique de 18 p. 100, alors qu'elle n'était que de 9 p. 100 avec les poumons perfusés par le 929 F.

TABLEAU X.

EXPÉRIENCE	LIQUIDE PERFUSANT	DÉBIT avant 1 milligr. d'histamine (cent. cubes par minute)	DÉBIT après 1 milligr. d'histamine (cent. cubes par minute)	DIFFÉRENCE p. 100	MOYENNE p. 100
1.	Tyrode pur.	17,5	7,5	60	79
2.	Tyrode pur.	17	0	100	
3.	Tyrode pur.	22,5	12,5	40	
4.	Tyrode pur.	13,5	5	63	
5.	Tyrode pur.	27	2	94	
6.	1571 F (1/100.000) dans le Tyrode.	17,5	16	8	
7.	Id.	14	14	0	18,5
8.	Id.	13	7,8	38	
9.	Id.	16	12	25	
10.	Id.	19,5	16	22	

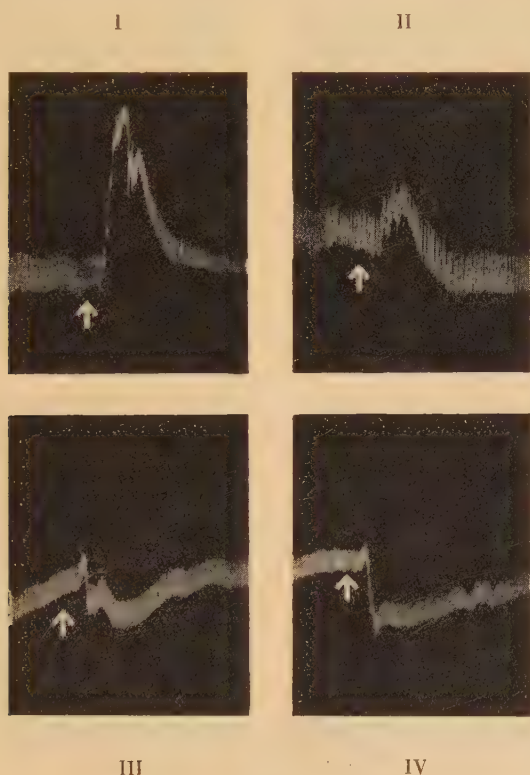
**B. — ACTION DU 929 F ET DU 1571 F SUR QUELQUES EFFETS
VASCULAIRES DE L'HISTAMINE.**

1° PRESSION ARTÉRIELLE. — Les résultats dans cette voie furent en général négatifs. L'hypotension provoquée chez le chien chloralosé par 0 milligr. 02 d'histamine par kilogramme n'est pas diminuée par 10 milligrammes de 929 F ou de 1571 F. Sur le lapin endormi au « narcosol » (sel de sodium de l'acide éthobutyléthylbarbiturique) l'hypotension histaminique est même sensibilisée par une injection préalable de 5 et 10 milligrammes de 929 F et 1571 F.

Par contre, toutes les fois que nous avons pu obtenir une hypertension par injection d'histamine dans la veine d'un lapin, le 929 F et le 1571 F l'ont supprimée et même le plus souvent inversée.

Cette hypertension histaminique a été décrite par de nombreux auteurs; Dale et Laidlaw [24], Ackermann et Kutscher [4], et tout récemment encore par Fujikawa [37], toutes les fois que le lapin est profondément endormi. L'éther et l'uréthane donnent des résultats plus constants, mais il nous est arrivé aussi d'obtenir une hypertension histaminique avec le « narcosol ». Cet effet n'est pas supprimé par l'injection préalable d'un sympatholytique, on ne peut donc pas l'attribuer à une décharge d'adrénaline. Dale et Laidlaw lui donnent pour base

une vasoconstriction des vaisseaux internes (intestinaux en particulier). L'affaiblissement de la bronchoconstriction, responsable de l'hypertension chez l'animal éveillé, permettrait à la vasoconstriction de se manifester par l'hypertension observée. Cette explication serait-elle conciliable avec les expériences plus récentes de Klisiecki et Holobut [45] qui

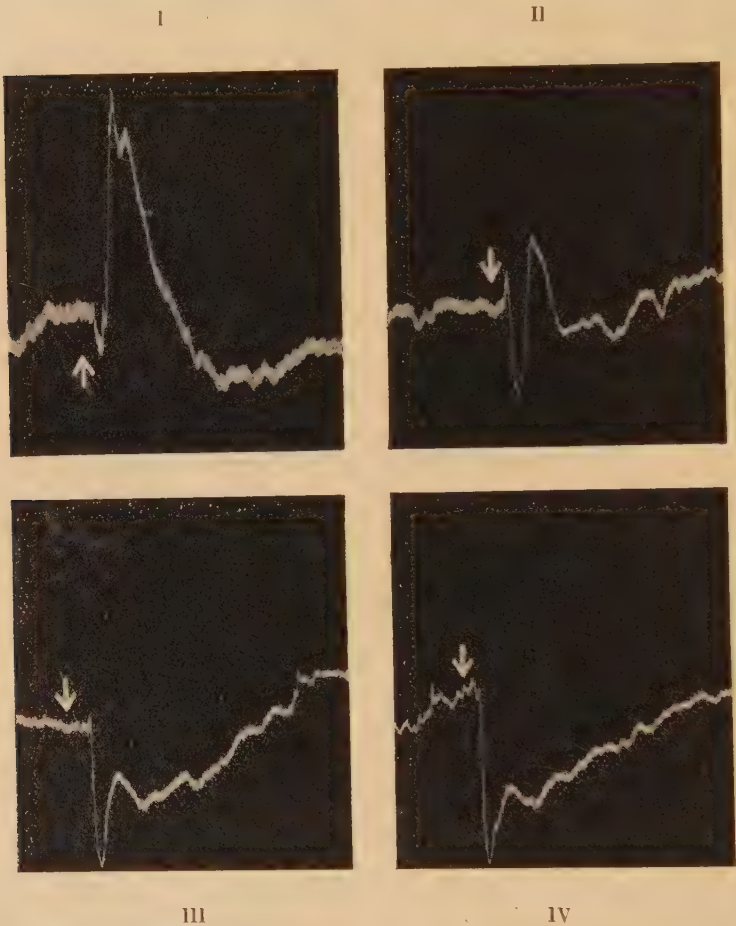


GRAPHIQUE VII. — Pression artérielle de lapin (narcose à l'uréthane 1 gramme par kilogramme intrapéritonéale). I, action de 0 milligr. 05 d'histamine; II, action de 0 milligr. 05 d'histamine après 1 milligramme par kilogramme de 929 F; III, action de 0 milligr. 05 d'histamine après 2 milligrammes par kilogramme de 929 F; IV, action de 0 milligr. 05 d'histamine après 5 milligrammes par kilogramme de 929 F.

attribuent au cœur le principal rôle dans l'hypotension histaminique ?

Quoi qu'il en soit, dès la dose de 1 milligramme par kilogramme, le 929 F, comme le 1571 F, diminue très fortement

l'action hypertensive de l'histamine. Après 2 milligrammes, l'action hypertensive fait place à une faible action hypotensive. Après de plus fortes doses l'hypotension s'accroît. Cette



GRAPHIQUE VIII. — Pression artérielle de lapin (narcose à l'uréthane 1 gramme par kilogramme intrapéritonéale). I, action de 0 milligr. 05 par kilogramme d'histamine; II, action de 0 milligr. 05 par kilogramme d'histamine après 1 milligramme de 1571 F; III, action de 0 milligr. 05 par kilogramme d'histamine après 2 milligrammes de 1571 F; IV, action de 0 milligr. 05 par kilogramme d'histamine après 5 milligrammes de 1571 F. Injections intraveineuses dans la veine marginale de l'oreille.

hypotension n'est pas d'origine vagale, car l'atropine ni la section des vagues ne peuvent la supprimer.

2° EFFETS LOCAUX CUTANÉS. — Le D^r Joltrain (3), Ch. Henry et nous-même avons essayé l'action du 929 F sur les effets dermiques de l'histamine.

Nous avons tout d'abord cherché à prévenir l'apparition du placard urticarien classique provoqué par l'ionisation à l'histamine. Soit que nous ayons fait pénétrer le 929 F dans la peau par ionisation préalable, soit que nous ayons mélangé le 929 F avec l'histamine sur la compresse servant à l'ionisation, soit que nous ayons absorbé un cachet de 1 milligr. 5 de 929 F une heure avant l'ionisation à l'histamine, nos résultats furent toujours négatifs. Le placard apparaît toujours avec la même intensité.

Nous n'avons jamais pu observer non plus un changement quelconque de la triple réaction de Lewis provoquée par intradermo- ou cutiréaction à l'histamine lorsque nous avons injecté simultanément ou préalablement le 929 F.

Les résultats furent aussi négatifs avec le 1571 F.

C. — COMPARAISON ENTRE LES ACTIONS ANTIHISTAMINIQUES MANIFESTÉES SUR LES MUSCLES LISSES ET LES ACTIONS ANTITOXIQUES DE QUELQUES DÉRIVÉS.

Comparant les résultats expérimentaux obtenus dans les expériences précédemment décrites avec le 929 F et le 1571 F sur l'intestin, les bronches et le choc histaminique du cobaye, on obtient les valeurs ci-contre :

	NOMBRE de d. m. m. nécessaires pour tuer l'animal	BRONCHOCONSTRICTION produite par 1 milligramme d'histamine <i>in vitro</i> p. 100	DOSES en milligramme annulant l'action de 0 milligr. 01 d'histamine sur l'intestin <i>in vitro</i>
Témoin.	4	79 (1)	
Protection par 929 F .	3	9	0,005-0,01
Protection par 1571 F .	4	18	0,005-0,01

(1) Moyenne de cinq expériences.

(3) Tous les essais dermatologiques ont été effectués chez le D^r Joltrain et sous sa direction ; qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

Les chiffres expérimentaux obtenus sur les poumons et l'intestin ne varient pas dans le même sens que l'action du produit : plus le produit est actif, en effet, plus la bronchoconstriction histaminique sera faible, et plus faible aussi sera la dose nécessaire pour neutraliser l'action de l'histamine sur l'intestin. Il nous a donc semblé préférable de remplacer ces résultats expérimentaux par des chiffres abstraits choisis de telle façon que leur accroissement traduise toujours une augmentation de l'activité correspondante. De tels chiffres désignés sous le nom d'indices figureront sous le nom :

1° D' « antihistaminique » (choc), déjà employé dans le tableau IV, cet indice représente le nombre de doses minima mortelles nécessaires pour tuer le cobaye protégé par 5 milligrammes du produit (intraveineux).

2° D' « antihistaminique » (bronches) , celui-ci représente la diminution pour cent de la bronchoconstriction histaminique sous l'action du produit.

3° D' « antihistaminique » (intestins), ce dernier indice est obtenu en prenant l'inverse de la dose en milligramme, nécessaire pour supprimer l'action de 0 milligr. 01 d'histamine sur l'intestin isolé de cobaye.

Reprenant les résultats relatés plus haut pour le 929 F et le 1571 F, on obtient le tableau suivant :

TABLEAU XI.

NUMÉRO DU PRODUIT	INDICE antihistaminique (choc)	INDICE antihistaminique (bronches)	INDICE antihistaminique (intestins)
Témoin.	1	0	
929 F	3	88	100-200
1571 F	4	77	100-200

On voit alors qu'il n'y a pas concordance dans les variations des activités présentées par ces deux produits sur la toxicité, les bronches ou l'intestin. Remarquant que le 929 F et le 1571 F appartiennent à deux séries chimiques très différentes, nous nous sommes demandé si la divergence observée ne proviendrait pas de ce fait et s'il ne serait pas possible de

trouver un parallélisme entre les trois actions étudiées en utilisant des produits appartenant à une même série chimique.

Le tableau XII relate les résultats obtenus avec les 11 corps étudiés sur l'intestin.

TABLEAU XII.

NUMÉRO du produit	SÉRIE CHIMIQUE	DOSES en milligramme annulant l'action de 0 milligr. 01 d'histamine	INDICE anti- histaminique (intestin)	INDICE anti- histaminique (choc)
929 F	Phénoxyéthylamine.	0,005-0,01	100-200	3
1379 F.	Phénoxyéthylamine.	0,005-0,01	100-200	3
1655 F.	Phénoxyéthylamine.	0,04	25	2
1482 F.	Phénoxyéthylamine.	0,04	25	1
928 F	Phénoxyéthylamine.	0,1-0,5	2-10	1
1571 F.	Ethylènediamine.	0,005-0,01	100-200	4
1691 F.	Ethylènediamine.	0,01-0,02	50-100	3
1335 F.	Ethylènediamine.	0,04	25	1,5
1599 F.	Ethylènediamine.	0,04-0,05	20-25	1,5
1699 F.	Ethylènediamine.	0,02	50	1
1167 F.	Ethylènediamine.	0,1	10	1

Si l'action antitoxique s'accompagne toujours d'une action antihistaminique intestinale, il est impossible de parler véritablement de parallélisme entre les deux séries d'indices. Notons en particulier que l'indice intestinal demeure encore élevé chez des produits dépourvus de toute action sur la toxicité tels : le 1482 F et le 1699 F.

Le tableau XIII groupant les résultats obtenus sur les bronches isolées met en évidence le parallélisme entre l'action antitoxique et l'action antihistaminique bronchique dans une même série chimique : phénoxyéthylamines ou éthylènediamines. Par contre, la divergence observée déjà entre les 929 F et 1571 F se retrouve en particulier pour les 1482 F et 1599 F. A action antihistaminique (choc) supérieure les éthylènediamines manifestent une action antihistaminique bronchique inférieure à celle des phénoxyéthylamines.

D. — CONCLUSIONS.

Des observations rapportées dans ce chapitre nous pourrions tirer les conclusions suivantes :

1° L'action antihistaminique de nos produits, observée sur

TABEAU XIII.

NUMÉRO du produit	SÉRIE CHIMIQUE	BRONCHO- CONSTRICION après 1 milligramme d'histamine p. 100 (1)	INDICE anti- histaminique (bronches)	INDICE anti- histaminique (choc)
Témoin.		79	0	1
929 F.	Phénoxyéthylamine.	9,7	88	3
1655 F.	Phénoxyéthylamine.	48,9	36	2
1482 F.	Phénoxyéthylamine.	68	14	1
1571 F.	Ethylènediamine.	18	77	4
1335 F.	Ethylènediamine.	82	0	1,5
1599 F.	Ethylènediamine.	88	0	1,5

(1) Moyenne obtenue sur cinq poumons avec une solution au 1/100.000 du produit dans le liquide de Tyrode.

le choc histaminique du cobaye, se retrouve dans les manifestations de ce poison sur les muscles lisses de l'intestin des bronches et de l'utérus.

2° Cette action ne se retrouve pas sur les phénomènes vasculaires à l'exception du cas où l'histamine agit comme hypertenseur.

3° Si l'on ne peut parler d'un véritable parallélisme entre l'action de nos produits observée sur le choc histaminique et sur la contraction des muscles intestinaux, cela semble possible quand on s'adresse aux muscles bronchiques, à condition de comparer des produits appartenant à une même série chimique. Par contre, une divergence profonde apparaît entre les produits appartenant à l'une et l'autre série.

III

LÉGITIMITÉ DE LA NOTION D'ANTIHISTAMINIQUE

Nous venons de voir dans le chapitre précédent que l'action antitoxique constatée sur le choc histaminique du cobaye s'étendait à toutes les manifestations de l'histamine sur les muscles lisses et méritait bien de ce fait le nom d'antihistaminique.

Toutefois, l'histamine n'est pas le seul excitant des fibres lisses : l'acétylcholine, le chlorure de barium agissent dans le même sens qu'elle. A ces excitants s'opposent déjà des antagonistes connus : parasympatholytiques et spasmolytiques. Pouvons-nous adopter comme nouvelle et spécifique la notion d'antihistaminique ou devons-nous rattacher nos produits à l'un de ces groupes ?

Parasympatholytiques ? La réponse nous sera donnée par la comparaison des principaux antihistaminiques (929 F et 1371 F) avec l'atropine.

Spasmolytiques ? la réponse nous sera fournie par la comparaison avec la papavérine ou un spasmolytique de synthèse récemment étudié par Halpern [41] sous le nom de « Propavine » : l'Ester propyléthylacétique du diéthylaminoéthanol :



A. — INTESTIN DE COBAYE.

C'est à l'intestin de cobaye que nous nous sommes adressée tout d'abord. On sait que sur cet organe l'acétylcholine provoque régulièrement une contraction unique, brève ou durable,

suivant les intestins, tout à fait comparable à celle obtenue avec l'histamine. Les doses actives correspondent exactement à celles de ce poison : 0 milligr. 01 (4) de l'un comme de l'autre produisant la contraction maximum de l'anse intestinale. Quant au chlorure de barium, il manifeste une action très inconstante. Dans la majorité des cas, 20 milligrammes provoquent une élévation tonique moyenne suivie de nombreuses contractions plus ou moins accentuées ; toutefois, cette dose peut ne provoquer que des mouvements péristaltiques sans élever le tonus musculaire ; elle peut aussi provoquer une très forte contraction. Du moins sur une même anse l'action reste-t-elle constante.

1° ACTION DES ANTIHISTAMINIQUES 929 F ET 1571 F. — Nous avons donc recherché l'action du 929 F et du 1571 F sur les trois contractions provoquées par 0 milligr. 01 d'histamine, 0 milligr. 01 d'acétylcholine et 20 milligrammes de BaCl_2 . Après 0 milligr. 1 de l'un ou de l'autre antihistaminique tout intestin est inexcitable par l'histamine. Que deviennent alors les actions des deux autres excitants ?

Après 929 F, la réponse à l'acétylcholine est plus ou moins complètement supprimée ; la réponse au BaCl_2 est très fortement diminuée.

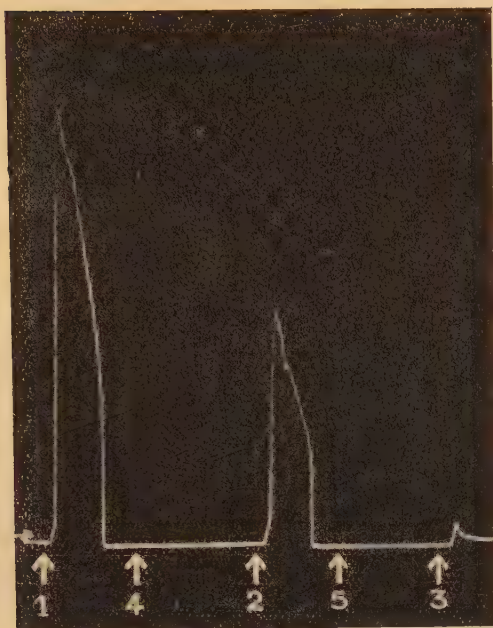
Après 1571 F, les réponses à l'acétylcholine et au BaCl_2 ne sont que faiblement ou pas du tout diminuées.

Dans tous les cas, sur un même intestin, les réponses aux deux excitants, après 1571 F, sont toujours beaucoup plus fortes qu'après 929 F.

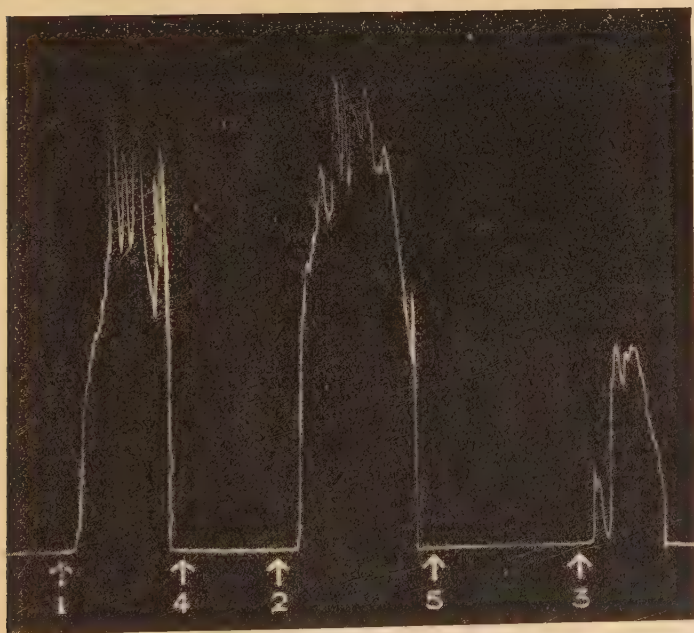
2° ACTION DES SPASMOLYTIQUES. — La papavérine et la « Propavine », essayées contre l'histamine, se sont révélées actives à des doses semblables, voisines de 2 milligrammes, soit environ 20 à 40 fois supérieures à celles obtenues avec le 929 F et le 1571 F.

3° ACTION DES PARASYMPATHOLYTIQUES : ATROPINE. — L'atro-

(4) Toutes les doses sont données dans 100 cent. cubes d'un bain d'une solution de Tyrode Webster (formule p. 10).



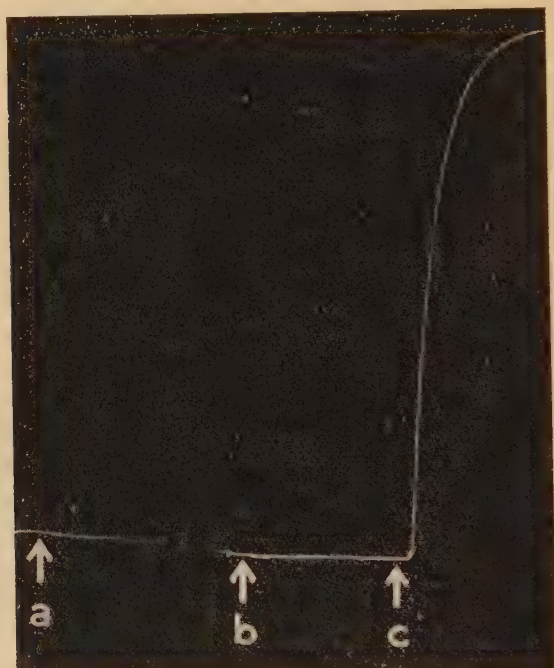
A



B

GRAPHIQUE IX. — Intestin de cobaye isolé, bain de 100 cent. cubes. A, Action de 0 milligr. 01 d'acétylcholine (1, 2, 3) dans la solution de Tyrode-Webster pure et après 0 milligr. 1 de 1571 F (4) ou de 929 F (5); B, action de 20 milligrammes de BaCl_2 (1, 2, 3) dans la solution de Tyrode-Webster pure et après 0 milligr. 1 de 1571 F (4) ou de 929 F (5).

pine supprime l'action de l'histamine aux mêmes doses que le 929 F et 1571 F, soit 0,03 et 0 milligr. 4. Ce résultat s'oppose à ceux obtenus par Dale et Laidlaw [23] ; il rejoint, par contre, les conclusions de tous ceux qui, depuis, ont repris la question : Mackay [54], Krishnan [47], Bernheim [8], Feldberg [30]. Ce dernier conclut, en effet, qu'il est impossible de supprimer



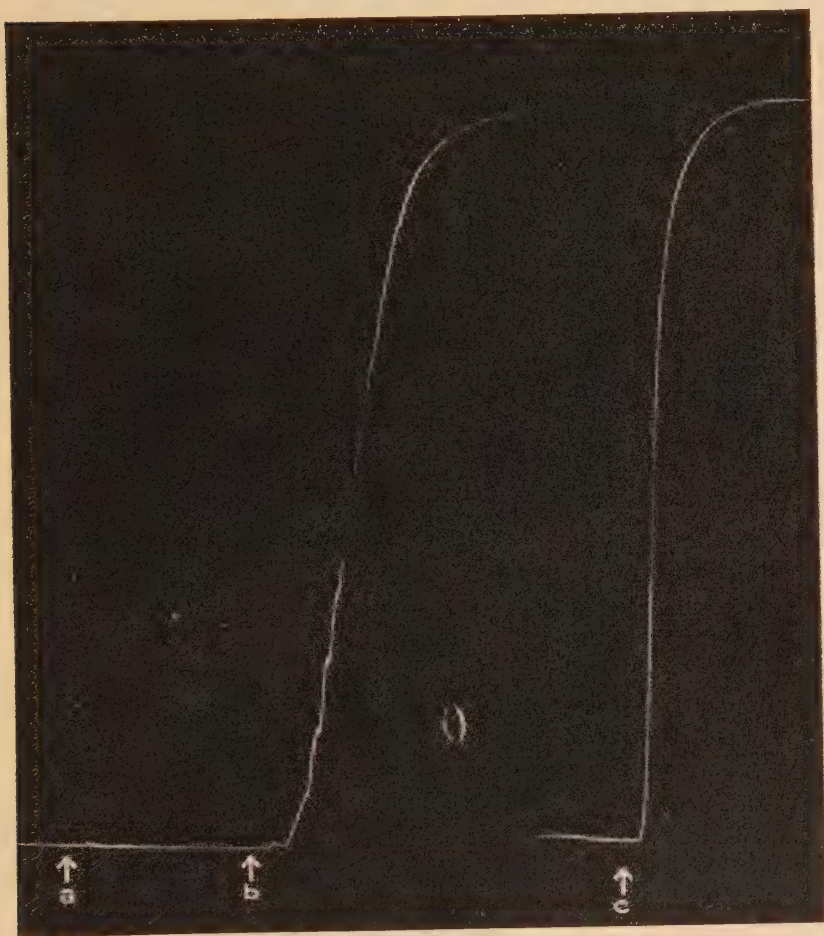
GRAPHIQUE X. — Utérus de cobaye, bain de 50 cent. cubes additionné de 2 milligrammes de 929F. a, BaCl₂; b, histamine 0 milligr. 02; c, acétylcholine 5 milligrammes.

l'action de l'acétylcholine sur l'intestin de cobaye sans diminuer fortement, sinon supprimer, celle de l'histamine.

B. — UTÉRUS DE COBAYE.

On sait l'extraordinaire sensibilité de l'utérus de cobaye non gravide vis-à-vis de l'histamine. Alors que l'acétylcholine et le chlorure de baryum ne provoquent une contraction

maxima qu'aux doses respectives de 5 milligrammes et 10 milligrammes (5), le même résultat peut être atteint avec 0 milligr. 02 d'histamine. La forme de la contraction est, dans les trois cas, superposable : forte contraction durable.



GRAPHIQUE XI. — Utérus de cobaye isolé, bain de 50 cent. cubes additionné de 2 milligrammes d'atropine. *a*, acétylcholine 5 milligrammes; *b*, histamine 0 milligr. 02; *c*, BaCl₂ 10 milligrammes.

1° ACTION DES ANTIHISTAMINIQUES : 929 F. — Nous avons déjà

(5) Les doses sont données dans un bain de 50 cent. cubes de solution de Tyrode (formule p. 25).

signalé les difficultés rencontrées dans l'étude de l'action anti-histaminique sur cet organe (p. 24) : la comparaison n'a donc été effectuée qu'avec le 929 F. L'addition de 2 milligrammes de ce produit à un bain de 50 cent. cubes, dans les conditions indiquées au Chapitre II, supprime totalement l'action de 0 milligr. 02 d'histamine ; elle supprime aussi totalement l'action de 10 milligrammes de BaCl_2 ; par contre, elle ne touche pas à l'action de 5 milligrammes d'acétylcholine (Graphique X).

2° ACTION DES PARASYMPATHOLYTIQUES : ATROPINE. — L'action nettement spécifique de l'atropine vis-à-vis de l'acétylcholine sur l'utérus a déjà été signalée par Feldberg [30]. Nous avons pu nous-mêmes vérifier que 4 milligrammes d'atropine ajoutés au bain de 50 cent. cubes rendaient l'utérus insensible à l'action de 5 milligrammes d'acétylcholine, alors qu'il réagissait encore parfaitement à l'histamine et au chlorure de barium (Graphique XI).

3° ACTION DES SPASMOLYTIQUES : PAPAVERINE. — Avec la papavérine, il est impossible d'obtenir la dissociation entre les trois excitations. La dose de 4 milligrammes nécessaire pour empêcher l'action de 10 milligrammes de BaCl_2 rend l'utérus pareillement inexcitable par l'acétylcholine et l'histamine.

Le tableau XIV résume d'une façon schématique mais suggestive les résultats obtenus sur l'utérus de cobaye.

TABLEAU XIV.

NATURE DU BAIN Tyrode 50 cent. cubes avec	HISTAMINE 0 milligr. 02	ACÉTYLCHOLINE 5 milligrammes	BaCl_2 10 milligrammes
Atropine, 2 milligrammes . .	+	0	+
929 F, 2 milligrammes. . . .	0	+	0
Papavérine, 2 milligrammes .	0	0	0
0, sans effet; +, contraction.			

C. — INTESTIN DE LAPIN.

Nous avons suivi sur cet organe la technique préconisée par Fromherz [35] pour l'étude des spasmolytiques. Nous avons

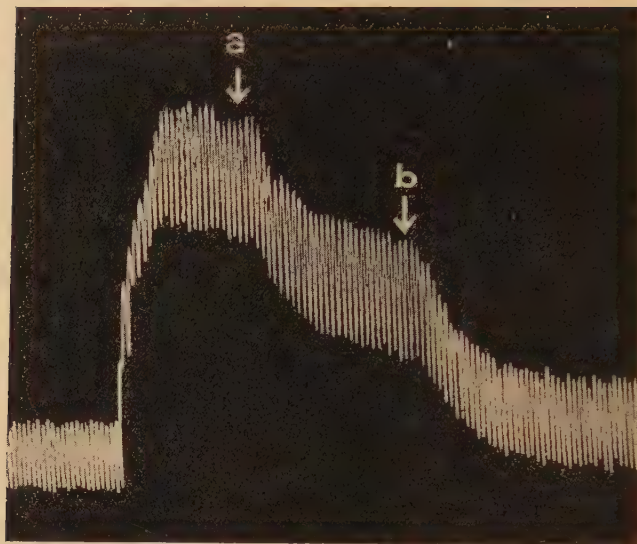
comparé ainsi l'action du 929 F et de quelques produits à celles de l'atropine et de la papavérine sur le spasme provoqué par l'acétylcholine ou le chlorure de barium.

Une anse intestinale de 2 à 3 centimètres est prélevée sur un lapin saigné par section des carotides, après avoir été endormi au narcosol ou à l'évipan ; l'anse est immédiatement plongée dans une solution de Tyrode aux environs de 38° (NaCl, 8 ; CaCl₂, 0,20 ; KCl, 0,20 ; MgCl₂, 0,01 ; Co₃NaH, 1 ; Po₄Na₂H, 0,05 ; glucose, 1 ; eau, q. s. pour 1.000), puis suspendue à un stylet inscripteur dans un bain de la même solution aéré et maintenu à 38°. Dans de telles conditions, le péristaltisme intestinal se maintient pendant une heure et plus. On obtient alors une contraction tonique de l'intestin, avec arrêt plus ou moins accentué du péristaltisme, lorsqu'on ajoute au bain 0 milligr. 1 d'acétylcholine ou 20 milligrammes de BaCl₂. L'addition d'un spasmolytique au bain, pendant cette contraction, relâche l'intestin. L'activité spasmolytique du produit est alors mesurée par la dose capable de produire le relâchement total du spasme.

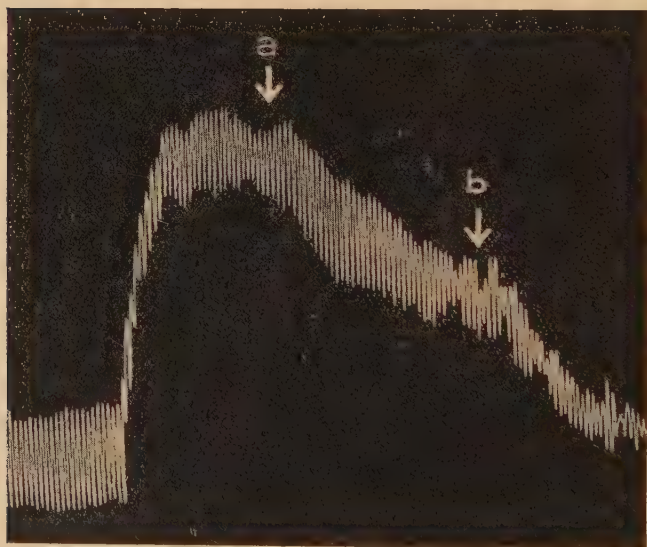
1° ACTION DES PARASYMPATHOLYTIQUES : ATROPINE. — L'action spécifique de l'atropine sur l'acétylcholine est encore très nette sur cet organe. L'atropine relâche en effet le spasme provoqué par 0 milligr. 1 d'acétylcholine dès la dose de 0 milligr. 003 (dans un bain de 100 cent. cubes), tandis que 10 milligrammes ne relâchent pas encore le spasme provoqué par 20 milligrammes de BaCl₂. Ces chiffres fournis par nos expériences personnelles s'apparentent tout à fait à ceux obtenus par Fromherz (0 milligr. 001 à 0 milligr. 01) [Graphique XII].

2° ACTION DES SPASMOLYTIQUES : PAPAVERINE, PROPAVINE. — A l'inverse de l'atropine, les spasmolytiques agissent à la même dose sur l'acétylcholine et sur le chlorure de barium : 2 à 5 milligrammes de papavérine relâchent le spasme provoqué par 0 milligr. 1 d'acétylcholine comme celui provoqué par 20 milligrammes de BaCl₂ ; 0,5 à 1 milligramme de « Propavine » relâchent les deux spasmes d'égale façon (Graphique XII bis).

3° ACTION DES ANTIHISTAMINIQUES. — Les antihistaminiques



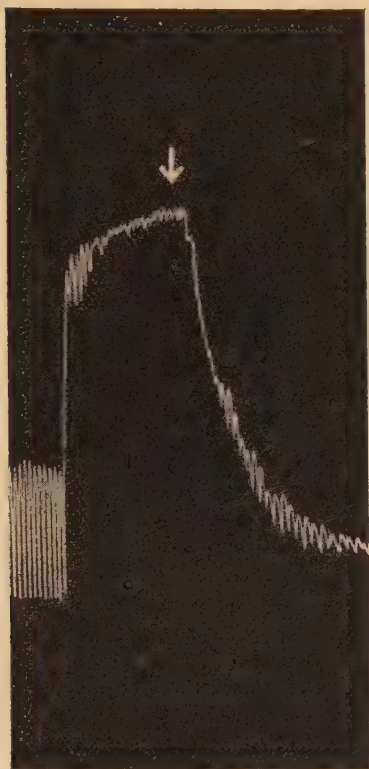
I



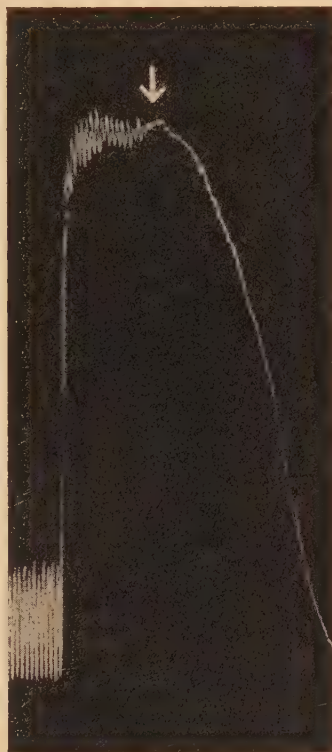
II

GRAPHIQUE XII. — Pouvoir spasmolytique, contraction d'une anse intestinale isolée de lapin sous l'action de 0 milligr. 2 d'acétylcholine (bain de 100 cent. cubes. En I : a, addition de 0 milligr. 001; b, addition de 0 milligr. 005 d'atropine. En II : a, addition de 0 milligr. 5; b, addition de 1 milligramme de 929 F.

sont capables de relâcher le spasme intestinal provoqué par l'acétylcholine ou le BaCl_2 . Par leur mode d'action, il se rattachent aux spasmolytiques : la même dose relâche l'intestin contracté par l'un ou l'autre excitant. Il a été impossible de comparer par cette méthode l'action antihistaminique et



III



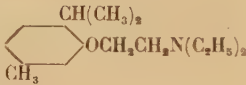
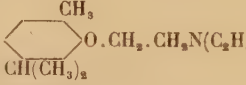
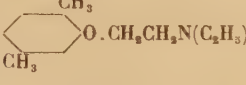
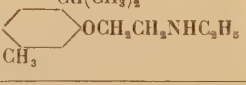
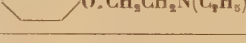
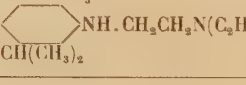
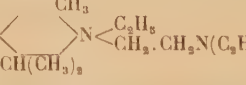
IV

GRAPHIQUE XII bis. — Pouvoir spasmolytique, contraction d'une anse intestinale isolée de lapin sous l'action de 0 milligr. 2 d'acétylcholine (bain de 100 cent. cubes. En III, addition de 10 milligrammes de 1571 F. En IV, addition de 5 milligrammes de papavérine.

l'action spasmolytique, car l'histamine n'exerce qu'un effet minime sur cet organe.

On remarque tout de suite, dans la liste du tableau XIV bis, les doses plus élevées correspondant à une action spasmolytique plus faible du 928 F parmi les phénoxyéthylamines, des

TARLEAU XIV bis.

NUMÉRO	FORMULE CHIMIQUE	SÉRIE CHIMIQUE	DOSES actives sur le spasme provoqué par l'acétyl- choline en milligrammes
929 F	 <chem>CC1(C)CCN(C1)OCCc2ccccc2</chem>	Phénoxyéthylamine.	0,5-1
1379 F	 <chem>CC1(C)CCN(C1)OCCc2ccccc2</chem>	Phénoxyéthylamine.	1-2
1655 F	 <chem>CC1(C)CCN(C1)OCCc2ccccc2</chem>	Phénoxyéthylamine.	2-5
1482 F	 <chem>CC1(C)CCN(C1)OCCc2ccccc2</chem>	Phénoxyéthylamine.	2
923 F	 <chem>C1CCN(C1)OCCc2ccccc2</chem>	Phénoxyéthylamine.	10-50
1571 F	 <chem>CC1(C)CCN(C1)OCCc2ccccc2</chem>	Ethylènediamine.	5-10
1691 F	 <chem>CC1(C)CCN(C1)OCCc2ccccc2</chem>	Ethylènediamine.	2
1335 F	 <chem>CC1(C)CCN(C1)OCCc2ccccc2</chem>	Ethylènediamine.	20
1599 F	 <chem>CC1(C)CCN(C1)OCCc2ccccc2</chem>	Ethylènediamine.	2
1699 F	 <chem>CC1(C)CCN(C1)OCCc2ccccc2</chem>	Ethylènediamine.	1
1167 F	 <chem>C1CCN(C1)OCCc2ccccc2</chem>	Ethylènediamine.	10-20

1571 F, 1335 F et 1167 F parmi les Nphényléthylènediamines. Or, en se reportant aux formules chimiques, on constate que ces quatre corps sont justement ceux dont le noyau ne porte aucune substitution. On en conclut donc à l'augmentation d'activité spasmolytique par l'apport sur le noyau d'un groupement méthyl ou isopropyl.

D. — DISCUSSION.

De tous ces faits, nous pourrions tirer trois conclusions :

1° Les produits étudiés ne peuvent pas être assimilés aux parasympholytiques dans leur action sur les muscles lisses. En effet, si l'action de l'atropine s'apparente à celle des antihistaminiques sur l'intestin du cobaye, elle s'en écarte totalement sur les organes où sa spécificité vis-à-vis de l'acétylcholine est très marquée : utérus de cobaye, intestin de lapin.

2° Les expériences effectuées *in vitro* sur les intestins et l'utérus du lapin et du cobaye ont permis de mettre en évidence l'action spasmolytique du 929 F. Cet effet, comme d'ailleurs celui des autres phénoxyéthylamines se rapproche, à cet égard de celui que l'on peut reconnaître à la papavérine ou à la « Propavine » (tableau XVI). Toutefois, pour des indices spasmolytiques égaux, tous les indices ayant trait à l'histamine sont beaucoup plus faibles pour la « Propavine » que pour le 929 F.

La comparaison entre les indices spasmolytiques et antihistaminiques, telle qu'elle ressort des résultats consignés dans le tableau XV, permet de constater un certain parallélisme entre l'antagonisme qu'exercent ces éthers phénoliques vis-à-vis de l'histamine et vis-à-vis du BaCl_2 .

Le même tableau XV met en évidence la divergence profonde qui sépare les effets spasmolytiques et antihistaminiques des Nphényléthylènediamines. Nous avons en effet noté que toutes les Nphényléthylènediamines à noyau non substitué ne présentaient qu'un faible pouvoir spasmolytique. Or, c'est à ce groupe qu'appartient le 1571 F, le plus actif antihistaminique étudié jusqu'ici. De plus, dans la série du 1571 F comme dans les autres (1167 F, 928 F), l'action spasmolytique augmente par addition des groupements méthyl ou isopropyl sur le noyau, alors que l'on peut noter la diminution de l'action

NUMÉRO DU PRODUIT	FORMULE CHIMIQUE	SÉRIE CHIMIQUE
Papavérine.		(Spasmolytique)
« Propavine ».	$\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_7 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix} \text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	(Spasmolytique)
929 F	$\begin{matrix} \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	Phénoxyéthylami
1379 F	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ (\text{CH}_3)_2\text{CH} \end{matrix} \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	Phénoxyéthylami
1655 F	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	Phénoxyéthylami
1482 F	$\begin{matrix} \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NC}_2\text{H}_5$	Phénoxyéthylami
928 F	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	Phénoxyéthylami
1571 F	$\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{matrix}$	Aniline.
1335 F	$\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{matrix}$	Aniline.
1167 F	$\text{N} \begin{matrix} \text{H} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{matrix}$	Aniline.
1691 F	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ (\text{CH}_3)_2\text{CH} \end{matrix} \text{N} \begin{matrix} \text{H} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{matrix}$	Aniline.
1599 F	$\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{matrix}$	Aniline.
1699 F	$\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \end{matrix}$	Aniline.

I. ah., indice antihistaminique (choc); I. ah. i., indice antihistaminique intestinal; I. sp.,

DOSES ACTIVES de l'histamine sur l'intestin du cobaye en milligrammes	DOSES ACTIVES sur le spasme de l'intestin du lapin en milligrammes	I. AH.	I. AH. I.	I. SP.
0,2	2-5	1	5	20-50
0,2	0,5-1	1,5	5	100-200
0,005-0,01	0,5-1	3	100-200	100-200
0,005-0,01	1-2	3	100-200	50-100
0,04	2-5	2	25	20-50
0,04	2	1	25	50
0,1-0,5	10-50	1	2-10	2-10
0,005-0,01	5-10	4	100-200	10-20
0,04	20	1,5	25	5
0,1	10-50	1	10	2-10
0,01-0,02	2	3	50-100	50
0,04-0,05	2	1,5	20-25	50
0,02	1	1	50	100
polytique.				

antihistaminique à la suite des mêmes modifications chimiques (1599 F, 1699 F).

TABLEAU XVI.

PRODUIT	RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX				INDICES			
	Effet spasmolytique de l'intestin du lapin dose active en milligramme	Effet antihistaminique sur l'intestin du cobaye dose active en milligramme	Effet antihistaminique Bronchoconstriction histaminique p. 100	Antagonisme sur la toxicité de l'histamine en d. m. m.	I. Sp.	I. ah. i.	I. ah. b.	I. ah. c.
929 F	0,5-1	0,005-0,01	9	3	100-200	100-200	88	3
« Propavline ».	0,3-1	0,2	38	1,5	100-200	5	52	1,5

I. Sp., indice spasmolytique; I. ah. i., indice antihistaminique intestinal; I. ah. b., indice antihistaminique bronchique; I. ah. c., indice antihistaminique (choc).

3° L'action antihistaminique du 1571 F semble plus spécifique que celle du 929 F, puisque, tout en présentant une action spasmolytique beaucoup plus faible sur le spasme intestinal du lapin, le 1571 F possède la même activité antihistaminique sur l'intestin de cobaye et une activité supérieure sur le choc histaminique du même animal.

La plus grande spécificité du 1571 F se manifeste aussi par sa faible action sur l'intestin de cobaye vis-à-vis des excitations provoquées par le BaCl₂ et l'acétylcholine (graphique IX).

IV

MODE D'ACTION

Nous étant proposé, au début de ce travail, de rechercher des produits synthétiques susceptibles de s'opposer à l'action de l'histamine, nous avons conclu à l'activité de deux groupes de corps nettement distincts chimiquement : les phénoxyéthylamines et les Nphényléthylènediamines (6). Ce fait pose immédiatement un problème physiologique infiniment délicat, celui de la nature de l'antagonisme ainsi constaté. Puisque le test employé dans nos recherches est justement le choc histaminique du cobaye, nous avons été amenée à rechercher par quelle transformation l'organisme du cobaye devient capable de résister à plusieurs doses mortelles d'histamine. Certes, il n'est pas dans notre intention de trancher une question si complexe : tant de problèmes analogues déjà anciens restent toujours sans réponse. Depuis que Bézoldt, en 1867, introduisit le premier en physiologie la notion d'antagonisme, avec ses expériences sur l'atropine, les exemples semblables ont foisonné, tout spécialement en ces dernières années, après l'introduction de produits synthétiques en physiologie.

Comment l'atropine s'oppose-t-elle aux actions de l'acétylcholine ? Comment l'ergotamine ou le 933 F s'opposent-ils aux actions de l'adrénaline ? Il ne saurait plus être question aujourd'hui de mettre en cause une action paralysante

(6) Nous avons été heureux de voir confirmer l'action antihistaminique du 929 F par M. G. R. Rosenthal, de Chicago (communication inédite).

des nerfs sympathiques ou parasympathiques, puisqu'il est démontré que ces nerfs n'agissent justement sur les muscles que par la libération d'un médiateur : adrénaline ou acétylcholine. Certains auteurs ont émis les hypothèses les plus diverses : Clark [46] fait intervenir des « Haptophores » bloquables par l'antagoniste et rendus, par ce fait, incapables de fixer le poison, d'où l'inactivité de celui-ci. Morrisson et Lisak [64], au sujet du 933 F, invoquent une destruction plus rapide de l'adrénaline au sein des cellules ; malheureusement, les expériences entreprises dans cette voie ne sont pas encore assez probantes pour permettre l'élaboration d'une théorie et l'on reste toujours dans le domaine des hypothèses.

Il ne pourrait donc être question ici d'expliquer le nouvel antagonisme introduit en physiologie : antihistaminique-histamine. Nous voudrions seulement tirer des faits rapportés dans ce travail quelques réflexions qui, peut-être, permettront de jeter un peu de lumière sur ce problème, en espérant qu'elles aideront à lui trouver plus tard une solution.

RÔLE DES BRONCHES DANS LE CHOC HISTAMINIQUE DU COBAYE

On sait que, selon les recherches classiques de Dale et Laidlaw [23], la mort du cobaye ayant reçu de l'histamine est la conséquence d'un spasme des muscles bronchiques et survient par asphyxie. L'examen des poumons après la mort montre une distension d'autant plus faible que la dose donnée est plus forte. « Un tel résultat, concluent les auteurs, ne peut être imputé qu'à une constriction des bronchioles par spasme de leur revêtement musculaire, quoique l'effet puisse être accentué par l'accroissement simultané de la sécrétion bronchique. »

Nous-même avons pu, d'ailleurs, protéger des cobayes contre une dose mortelle d'histamine en les maintenant sous respiration artificielle ; par contre, si nous avons pu retarder la mort après injection de 2 doses minima mortelles, il nous a été impossible d'empêcher l'action fatale du poison dans ce cas.

RÔLE DES BRONCHES DANS LA PROTECTION.

Puisque les bronches semblent jouer le rôle principal dans l'intoxication histaminique du cobaye, il nous a paru logique de faire porter la protection, exercée par nos antihistaminiques, sur cet organe : le cobaye protégé ne mourrait pas parce que ses bronches seraient moins fortement contractées que celles d'un animal normal. Or, si en étudiant l'action des antihistaminiques sur la bronchoconstriction (Cf. p. 37), il nous a été possible de constater le parallélisme entre cette action et l'action sur le choc des produits appartenant à une même série chimique, nous avons pu remarquer, par contre, que :

1° Un spasmolytique : la « Propavine », tout en protégeant plus fortement les bronches que le 1655 F contre le spasme histaminique, lui était inférieur en ce qui concerne la survie du cobaye.

2° Certaines Nphényléthylènediamines plus actives sur le choc histaminique que les phénoxyéthylamines leur étaient inférieures dans la protection du poumon (929 F et 1371 F, 1482 F et 1699 F)

3° Certaines Nphényléthylènediamines encore actives sur le choc histaminique du cobaye étaient dépourvues de toute activité sur les bronches (tableau XIII).

La protection des bronches ne peut donc expliquer seule la résistance à l'histamine acquise par l'organisme du cobaye traité. En particulier, si les bronches répondent, dans certains cas, à l'injection d'histamine, chez l'animal protégé et chez l'animal normal, par une égale bronchoconstriction, on est amené à se demander si la différence de comportement des deux animaux vis-à-vis du choc n'est pas en rapport avec une diminution de l'histamine libre dans le sang.

Hanke et Koessler [42] ont montré que l'histamine injectée dans la veine d'un cobaye pouvait être en partie retrouvée dans le foie, l'intestin et l'estomac. Seule, une fraction q de la dose injectée arrive donc jusqu'aux poumons et y provoque le spasme bronchique. On peut imaginer que, chez l'animal protégé, une plus forte proportion de l'histamine injectée se trouve soit fixée, soit détruite dans les viscères, en sorte que les poumons ne recevront plus qu'une faible fraction q/n de la

dose d'histamine, ce qui expliquerait la protection exercée sur le choc en dépit de l'inaction du produit observée sur les bronches isolées.

Avec les produits très actifs comme le 1571 F, cette propriété, acquise par l'organisme de retenir une partie de l'histamine, s'ajouterait au pouvoir anticonstricteur observé sur les bronches isolées.

Pour entraîner la mort d'animaux traités par ces produits, il faudrait que les poumons reçussent une quantité mq d'histamine (q étant la quantité d'histamine parvenant aux poumons des animaux normaux après l'injection de 1 dose minima mortelle). D'autre part, après l'injection de 1 dose minima mortelle aux animaux protégés, il ne parviendrait que la fraction q/n' d'histamine à leurs poumons. Il faudra donc leur injecter $m.n'$ doses minima mortelles pour obtenir un choc histaminique fatal. Ce serait ce facteur $m.n'$ que représenteraient nos indices « antihistaminiques » (choc).

La différence observée entre la série des phénoxyéthylamines et celle des Nphényléthylènediamines proviendrait alors de la part plus ou moins grande jouée par l'une ou l'autre de ces actions : le 1571 F et les Nphényléthylènediamines agiraient plus fortement sur la rétention de l'histamine dans l'organisme ; l'action du 929 F et des phénoxyéthylamines porterait plus spécialement sur les muscles bronchiques.

Comment concevoir cette rétention plus grande de l'histamine, dans l'organisme du cobaye ayant reçu l'un de nos antihistaminiques ?

Tentante était l'hypothèse d'une action favorisante des antihistaminiques sur la dégradation de l'histamine, malheureusement aucune preuve expérimentale n'est venue la confirmer.

Il ne peut s'agir en effet, ici, d'une destruction directe de l'histamine par les antihistaminiques. C'est ce que montrent les résultats suivants, conformes à ce que la constitution chimique des produits laissait prévoir. On mélange 0 milligr. 1 de 929 F avec 0 milligr. 01 d'histamine, puis l'on ajoute cette solution au bain de Tyrode-Webster, contenant un fragment d'intestin de cobaye : on obtient alors une contraction plus faible que celle obtenue avec l'histamine seule, mais très nette,

contrairement à ce qui se produit lorsque la même quantité d'antihistaminique est ajoutée au bain avant l'histamine (l'action de celle-ci est alors complètement supprimée). Si on laisse pendant quelques heures à l'étuve le mélange précédent, l'action excitante ne disparaît pas, indiquant par là que l'histamine n'a subi aucune destruction.

Puisqu'il n'y avait pas de destruction directe de l'histamine, nous avons supposé une action favorisante de nos produits sur le mécanisme habituel de dégradation dans l'organisme.

HISTAMINASE.

Il semble bien, depuis quelques années, qu'on puisse rattacher la dégradation de l'histamine, en grande partie, à l'action d'une diastase spécifiquement histaminolytique : l'histaminase.

Best [9], le premier, en 1929, mettait en évidence la présence de cette diastase dans les poumons du bœuf *in vitro*. Ses expériences furent confirmées, dans la suite, par celles de Binet et Marquis [10] sur le poumon de chien *in vivo* et *in vitro*. Eldbacher et Zeller [28] ont pu retrouver l'histaminase dans de nombreux organes de différentes espèces : reins, intestin, foie de cobaye ; reins, foie, intestin de bœuf, etc. Tout récemment, Marcou [58] la décèle dans le sang, contrairement aux résultats négatifs obtenus jusqu'ici par Busson et Kirschbaum [15], Popielski [64] et Koskowski [46]. Enfin, l'activité de l'histaminase extraite de la poudre d'intestin a même pu être mise en évidence *in vivo*. Rigler [66] en Allemagne, Takebayaski [77] au Japon rapportent les résultats obtenus sur quelques intoxications humaines rattachées à l'histamine ; l'auteur japonais a, en outre, établi son action contre les diverses manifestations de l'histamine sur le métabolisme du chat et du lapin.

ACTION DU 1571 F SUR L'HISTAMINASE.

Il nous a paru intéressant de rechercher si l'activité de l'histaminase était augmentée *in vitro* en présence d'un antihistaminique. Les expériences faites en ce but avec le 1571 F furent malheureusement totalement négatives.

Nous avons opéré suivant une des méthodes décrites par Eldbacher et Zeller [28]. Nous avons utilisé l'histaminase contenue dans la poudre de reins de bœuf, celle-ci ayant été obtenue par dessiccation de l'organe pendant quarante-huit heures dans le vide sulfurique. On laisse en contact 25 grammes de poudre et 500 cent. cubes d'une solution de NaCl à 5 p 100, pendant une heure à 38°, sous agitation constante. Le liquide recueilli après centrifugation contient la diastase. Pour mettre en évidence la propriété histaminolytique de cet extrait, il suffit de laisser à l'étuve un flacon contenant 10 cent. cubes de l'extrait, 0 milligr. 5 d'histamine, 15 cent. cubes de solution tampon à pH 7 et 2 cent. cubes de toluène, avec barbotage d'oxygène. Après vingt-quatre heures, l'histamine a plus ou moins totalement disparu, comme l'atteste alors un essai du liquide sur l'intestin isolé de cobaye. Si, au lieu de 0 milligr. 5, on ajoute 1 milligramme d'histamine, il n'en disparaît plus qu'une partie, environ la moitié, après séjour de vingt-quatre heures à l'étuve.

Nous avons donc recherché s'il était possible d'obtenir une plus forte destruction de l'histamine en ajoutant au mélange précédent 25 milligrammes de 1571 F (la concentration en antihistaminique atteignant ainsi 1/1.000). La difficulté résidait alors dans le dosage biologique : la présence du 1571 F dans la solution à tester supprimant en effet toute réponse du muscle lisse à l'histamine. Une question primordiale restait donc à résoudre : comment séparer l'antihistaminique et l'histamine? Nous espérions que la faible solubilité du 1571 F dans les solutions alcalines nous permettrait de la résoudre. Malheureusement, tout le 1571 F ne précipite pas et son action se fait encore sentir dans le dosage biologique de la solution filtrée, diminuant la réponse de l'intestin à l'histamine. Nous avons alors réalisé l'expérience suivante. Trois flacons sont mis à l'étuve :

A contenant :

10 cent. cubes de l'extrait.

1 milligramme d'histamine (1 cent. cube d'une solution au 1/1.000 dans la solution tampon).

14 cent. cubes de solution tampon pH 7.

2 cent. cubes de toluène.

B contenant :

- 10 cent. cubes de l'extrait.
- 1 milligramme d'histamine (1 cent. cube de la solution précédente).
- 14 cent. cubes de solution tampon.
- 2 cent. cubes de toluène.

C contenant :

- 10 cent. cubes de l'extrait.
- 1 milligramme d'histamine (1 cent. cube de la solution précédente).
- 25 milligrammes de 1571 F (5 cent. cubes d'une solution 5/1.000 dans la solution tampon).
- 9 cent. cubes de solution tampon.
- 2 cent. cubes de toluène.

Vingt-quatre heures après, nous les avons retirés et avons constitué à ce moment un quatrième flacon servant de témoin :

D contenant :

- 10 cent. cubes de l'extrait.
- 1 milligramme d'histamine (1 cent. cube de la solution précédente).
- 14 cent. cubes de solution tampon.
- 2 cent. cubes de toluène.

Au flacon B, nous avons alors ajouté 5 cent. cubes de la solution de 1571 F utilisée pour C ; aux trois autres flacons, 5 cent. cubes de solution tampon.

Après séparation des albumines par acidification, puis centrifugation (en vue de faciliter le filtrage ultérieur), après neutralisation, on ajoute 2 cent. cubes de soude normale à chacun des flacons. Les quatre extraits sont filtrés sur noir animal, puis neutralisés par 2 cent. cubes d'acide chlorhydrique normal : ils sont prêts pour l'essai biologique sur l'intestin isolé de cobaye.

Deux fractions du même intestin ont alors été préparées. Sur l'une d'elles, nous avons essayé successivement 1 cent. cube des flacons D, A, B ; sur l'autre, 1 cent. cube des flacons D, A, C. Nous avons noté les contractions correspondant aux différentes préparations :

Première série :

Histamine.	(Histamine + histaminase)	(Histamine + histaminase) + 1571 F
	24 heures à l'étuve.	24 heures à l'étuve.
D	A	B

Deuxième série :

Histamine.	(Histamine + histaminase)	(Histamine + histaminase + 1571 F,
	24 heures à l'étuve.	24 heures à l'étuve.
D	A	C

Le rapport entre les contractions obtenues dans les deux séries reste le même, permettant de conclure à la même quantité d'histamine dans les flacons C et B. Donc la présence du 1571 F n'augmente pas l'action histaminolytique de l'histaminase *in vitro*.

CONCLUSION.

L'expérience montre que la résistance à l'histamine acquise par l'organisme du cobaye, après l'injection de nos antihistaminiques, ne peut s'expliquer totalement par la protection des bronches contre le spasme histaminique. On semble alors en droit d'invoquer une action particulière, encore inexplicable, grâce à laquelle seule une partie de l'histamine parviendrait aux poumons de l'animal protégé. Cette propriété, particulièrement marquée pour le 1571 F et les éthylènediamines tétrasubstituées, expliquerait la différence observée entre les produits de cette série chimique et ceux des autres séries au cours de l'étude relative aux rapports entre la constitution chimique et l'action antihistaminique (p 22 et tableau V).

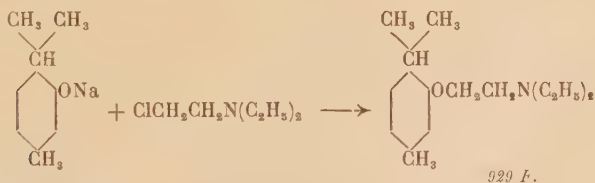
V

ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE DU 929 F ET DU 1571 F

Devant la supériorité présentée par le 929 F et le 1571 F au cours de cette étude, il nous a semblé intéressant de connaître les propriétés pharmacologiques de ces produits :

A. — LA (2)ISOPROPYL(3)MÉTHYLPHÉNOXYÉTHYLDIÉTHYLAMINE OU THYMOXYÉTHYLDIÉTHYLAMINE (929 F).

Le 929 F s'obtient très facilement par action pendant douze heures du diéthylaminochloréthane sur le thymolate de sodium, en tube scellé à 140°.



La base distille à 160-164° sous 25 millimètres de mercure.

Le chlorhydrate utilisé dans tous les essais physiologiques se présente sous forme de cristaux blancs fondant à 130-131°, bien solubles dans l'eau. On obtient alors une solution légèrement acide (pH 6,4), de laquelle la base précipite par neutralisation.

TOXICITÉ. — Le 929 F est une substance de toxicité moyenne. Voici les doses minima mortelles chez différentes espèces.

ESPÈCES	DOSE MINIMA MORTELLE en gramme par kilogramme	
	Sous-cutanée	Intraveineuse
Cobaye	0,200	0,020
Souris	0,500	0,025
Lapin	0,200	0,025

La marche de l'intoxication par de fortes doses est la même chez les trois espèces : poly et hyperpnée, signes d'excitation médullaire, tremblements convulsifs, raideur des membres, opistotonus, hypothermie.

Les chiffres de toxicité n'ont rien d'anormal si on les compare à ceux de quelques autres produits. Ainsi, la dose intraveineuse mortelle pour le lapin prend place entre celle du (3)diéthylaminométhylbenzodiazan (882 F) : 0 gr. 030 par kilogramme, et celle de la diéthylaminoéthoxy (2)diphényl (1262 F) : 0 gr. 020 par kilogramme. Nous fûmes donc très étonnée de constater la vive intolérance marquée par toutes les espèces pour des doses faibles très éloignées de la dose minima mortelle.

La souris de 20 grammes, qui ne succombe qu'à 10 milligrammes (sous-cutanés), manifeste déjà des signes d'intolérance à 1 milligramme. Le chien éveillé présente des nausées dès l'injection sous-cutanée de 5 milligrammes par kilogramme de 929 F. Enfin, l'homme tolère très mal ce produit. Une heure et demie après l'ingestion d'un cachet de 1 milligr. 5, on a pu noter les symptômes suivants : courbatures, spécialement aux muscles fatigués par un exercice antérieur, dyspnée, par paralysie du diaphragme, dysphagie, hypersensibilité de la peau, et spécialement du cuir chevelu, polyurie, hypotension.

Si l'on augmente la dose jusqu'à 2 centigrammes, les symptômes s'accroissent. Ils arrivent à un degré de violence tel que le patient est obligé de rester allongé, pris de vomissements, de douleurs musculaires violentes et de céphalées (observations du Dr Henry).

Il est à noter encore une intolérance particulièrement marquée chez un sujet très nerveux : après ingestion de 1 milligr. 5 il présente les troubles précédemment décrits, mais la difficulté à respirer va cette fois jusqu'à l'impression

d'étouffement, le sujet est incapable de parler et de se tenir debout. Ce n'est que trois heures plus tard que les signes d'intolérance commencent à disparaître (observation du Dr Joltrain).

La fatigue musculaire intense caractéristique de cette intolérance rappelle la paralysie flasque observée sur nos animaux et celle notée par Okasaki [62] lorsqu'il donnait de la thymoxyéthyl diméthylamine à des grenouilles. Cet auteur met en évidence l'origine centrale de tels troubles : en excitant le bout périphérique du nerf sciatique au cours de la paralysie, il obtient la réponse normale du muscle. Il n'y a donc pas de paralysie musculaire.

Cette thymoxyéthyl diméthylamine, si voisine du 929 F, est toutefois beaucoup mieux tolérée que lui puisqu'elle est couramment employée en thérapeutique par les Japonais sous le nom de « Tostramine ». Okasaki [62] note d'ailleurs l'absence d'effet émétique chez le chat à la dose de 30 centigrammes, contrairement à l'action du 929 F.

Remarquons enfin que les produits précédemment cités comme termes de comparaison sont parfaitement tolérés par l'homme, l'un, le 883 F, jusqu'à la dose de 15 centigrammes, l'autre, le 1262 F, jusqu'à la dose de 20 centigrammes.

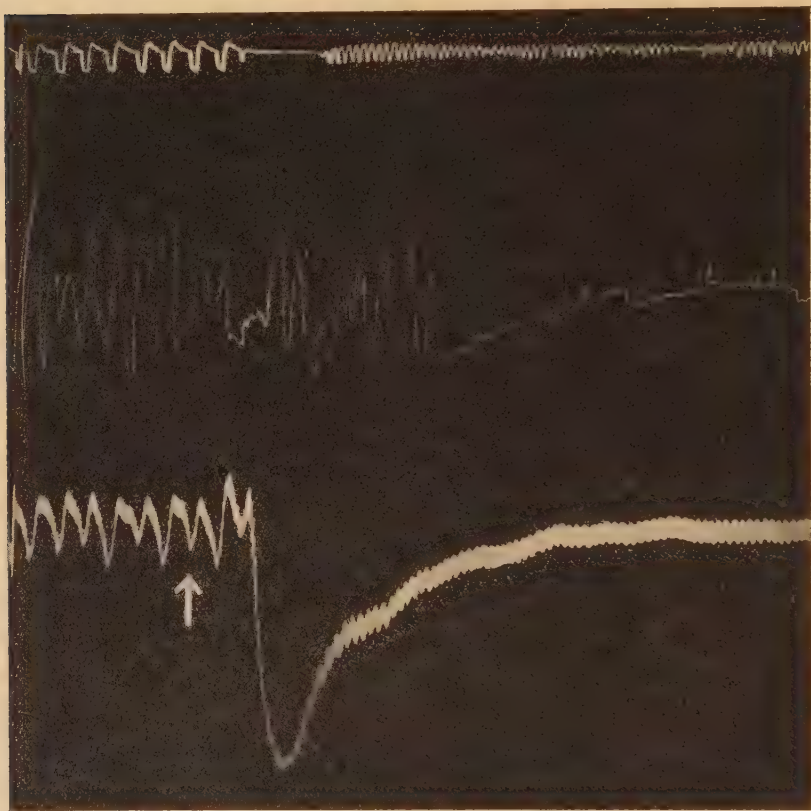
ACTION LOCALE. — Le 929 F est très irritant, l'instillation d'une goutte d'une solution à 1 p. 100 dans l'œil d'un lapin produit immédiatement une vive rougeur accompagnée de larmoiements ; l'irritation persiste pendant plusieurs heures. L'injection d'une solution à 1 p. 100 sous la peau du cobaye provoque généralement une escarre au bout de quelques jours. Enfin, la pénétration du 929 F dans la peau par ionisation provoque un érythème avec papules urticariennes comparable à celui provoqué par l'histamine, mais beaucoup plus atténué que celui-ci.

L'application du 929 F sur la peau ou l'introduction dans le derme n'amène aucune réaction apparente.

CIRCULATION ET RESPIRATION. — Le 929 F est hypotenseur. Sur le chien chloralosé l'injection intraveineuse de 5 milligrammes au kilogramme provoque une hypotension forte mais

peu durable, elle provoque aussi une forte excitation respiratoire (graphique XIII).

Chez le lapin endormi à l'éther ou au « narcosol » (sel de sodium de l'acide éthobutyléthylbarbiturique), le 929 F est



GRAPHIQUE XIII. — Expérience du 12 janvier 1939. Chien 8 kilogrammes, respiration naturelle. Première ligne, respiration; deuxième ligne, péristaltisme intestinal; troisième ligne, pression carotidienne. En $\uparrow$ injection de 5 milligrammes par kilogramme de 929 F dans la veine saphène.

hypotenseur ; dans ce dernier cas, 0 milligr. 25 par kilogramme sont déjà nettement hypotenseurs. On retrouve par là les doses données par Maeda [55] sur le lapin uréthanisé (0 milligr. 5 par kilogramme).

Cette hypotension non modifiée par l'injection préalable

d'atropine relève d'une action générale du 929 F sur les capillaires. Elle relève en partie aussi de l'action de ce produit sur le cœur. Ainsi constate-t-on en enregistrant les contractions du cœur de lapin qu'il est fortement déprimé par de grosses doses (4 milligrammes par kilogramme).

MUSCLES LISSES. — C'est l'action excitante de la thymoxy-éthyl-diéthylamine sur l'utérus isolé de lapin qui attira sur elle l'attention des physiologistes japonais. Anan [2] est frappé par la faiblesse des doses actives : la concentration de 1/10.000, d'après lui, produit déjà une contraction de l'utérus. C'est l'ordre de grandeur des doses actives de l'ergotamine. Nous avons même pu obtenir une forte contraction avec 2 milligrammes dans un bain de 100 cent. cubes, ce qui donne une concentration de 2/100.000.

On retrouve cette action excitante sur les muscles bronchiques. Le 929 F est fortement bronchoconstricteur à la dose de 5 milligrammes par kilogramme chez le cobaye (D. Bovet [41]). Cette bronchoconstriction se manifeste encore sur des poumons isolés et perfusés suivant la méthode de Sollmann et Tainter.

Par contre, sur l'intestin, le 929 F agit comme un spasmolytique, il paralyse l'intestin *in situ* du chien chloralosé, détend aux faibles doses (0 milligr. 1 dans un bain de 100 cent. cubes) puis paralyse aux doses moyennes (1 milligr.) l'intestin isolé de lapin.

PROPRIÉTÉS SYMPATHOLYTIQUES. — Les phénomènes de paralysie notés au cours de l'intoxication par le 929 F nous ayant fait penser à quelque action de ce produit sur le système nerveux central, nous avons recherché s'il ne prolongerait pas la durée de la narcose à l'évipan : aucun résultat positif n'a pu être obtenu.

Par contre, l'action sympatholytique, ou plutôt adrénalino-lytique du 929 F est bien connue. Il diminue l'action hypertensive de doses moyennes d'adrénaline chez le lapin (Okasaki [62], Maeda [55]) et chez le chien (D. Bovet et P. Maderni [42]). Il s'oppose à l'hyperglycémie adrénalinique du lapin (Asakura [4]), mais c'est surtout vis-à-vis des actions musculaires de l'adrénaline qu'il manifeste son action adrénalino-lytique. Il inverse l'action paralysante de l'adrénaline sur

l'intestin de lapin isolé (Anan [3], D. Bovet et Maderni [12]) supprime son action excitante sur l'utérus de lapine (Anan [3])(7).

B. — LA NPHÉNYLNÉTHYLN'DIÉTHYLÉTHYLÈNEDIAMINE (1571 F).

Nous avons utilisé dans tous les essais physiologiques le chlorhydrate qui se présente sous la forme de cristaux blancs (p. f. 110°-114°) très facilement solubles dans l'eau et qui s'oxydent légèrement à l'air en prenant de ce fait une teinte grisâtre.

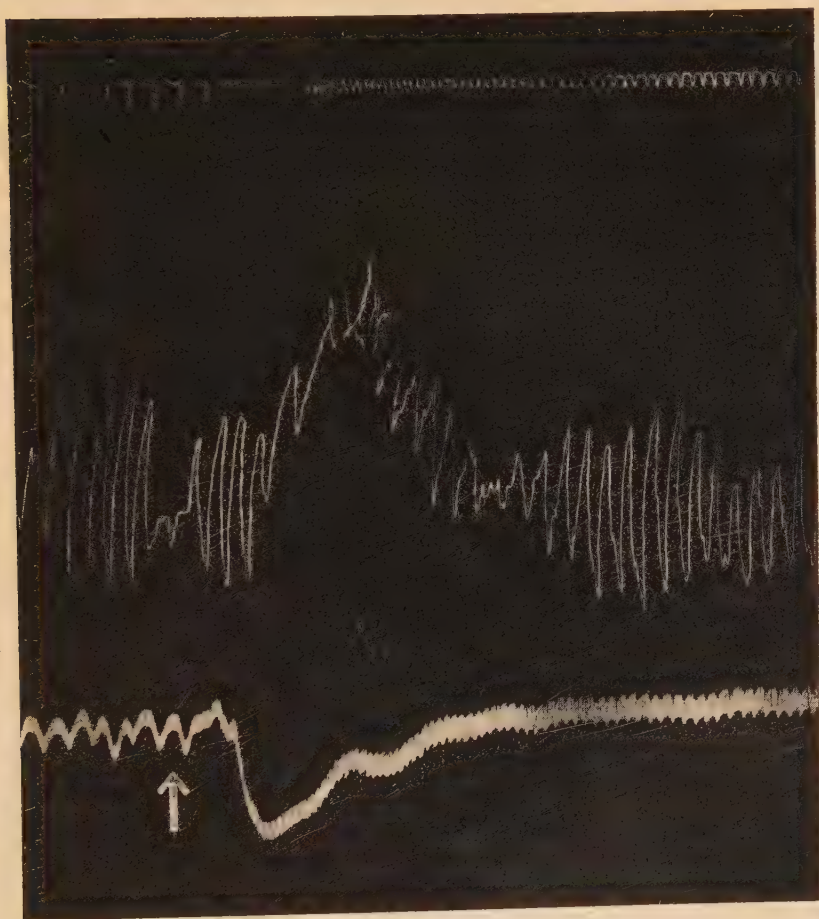
TOXICITÉ. — Le 1571 F peut être placé exactement à côté du 929 F par les chiffres de sa toxicité pour les différentes espèces animales.

ESPÈCES	DOSE MINIMA MORTELLE en gramme par kilogramme	
	Sous-cutanée	Intraveineuse
Cobaye	0,250	0,030
Souris	0,400	0,030
Lapin	0,250	0,025

Les signes d'intoxication se retrouvent les mêmes chez les trois espèces : frayeur, excitation, convulsions, tremblements, polypnée. On ne retrouve pas ici la grande intolérance observée pour les faibles doses de 929 F, la souris de 20 grammes supporte parfaitement 2 milligrammes sous-cutanés, mais ceci est particulièrement frappant chez le chien éveillé. Cet animal peut recevoir 20 milligrammes sous la peau sans manifester aucun trouble. Par contre, à 40 milligrammes, les signes d'intoxication sont très violents : ils semblent surtout d'origine centrale. L'animal manifeste tous les signes d'une hyperexcitation : agitation, aboiements. On ne retrouve pas ici l'effet émétique observé avec le 929 F.

(7) Cette action sympatholytique ne peut être mise en cause dans l'activité antihistaminique du 929 F. Les Japonais ont, en effet, étudié du point de vue sympatholytique plusieurs produits cités dans cet ouvrage (1379 F, 1482 F, 1483 F, etc.), la divergence entre leurs résultats et les nôtres écarte tout rapprochement possible entre l'activité antihistaminique et l'activité sympatholytique d'une même substance.

ACTION LOCALE. — Le 1571 F est un produit très irritant : une solution au 1/100 neutre au tournesol, injectée sous la peau d'un lapin ou d'une souris produit au bout de quarante-huit heures des escarres telles que la chair est mise à nu.



GRAPHIQUE XIV. — Expérience du 12 janvier 1939. Chien 8 kilogrammes, respiration naturelle. Première ligne, respiration; deuxième ligne, péristaltisme intestinal; troisième ligne, pression carotidienne. En $\uparrow$ injection de 5 milligrammes par kilogramme de 1571 F dans la veine saphène.

L'instillation d'une goutte de la même solution dans l'œil d'un lapin ne provoque pourtant aucune irritation apparente. Comme avec le 929 F, l'introduction dans la peau de

l'homme du 1571 F par ionisation, provoque un placard érythémateux parsemé de petites papules urticariennes sur toute la largeur de l'électrode.

CIRCULATION. RESPIRATION. — Comme le 929 F le 1571 F est hypotenseur, toutefois, il l'est moins fortement. Il faut atteindre la dose de 5 milligrammes par kilogramme pour observer, chez le chien chloralosé, une baisse de pression, peu durable d'ailleurs. Cet effet n'est pas empêché par injection préalable d'atropine. On retrouve aussi sur la respiration l'action excitante observée avec le 929 F (graphique XIV).

Sur le lapin endormi à l'uréthane ou au « narcosol », le 1571 F a une action hypotensive plus faible, là encore, que celle observée avec le 929 F. Ce que l'on peut rattacher, peut-être, à la faible action déprimante sur le cœur. Cette dépression n'est apparente sur le cœur suspendu de lapin qu'à la dose de 10 milligrammes par kilogramme.

MUSCLES LISSES. — A l'opposé du 929 F, le dérivé de l'éthylènediamine manifeste une action excitante sur l'intestin de chien *in situ* à la dose de 10 milligrammes par kilogramme.

Il élève le tonus de l'intestin de lapin isolé dès la dose de 0 milligr. 5 (dans un bain de 100 cent. cubes). Une concentration plus forte, 1 milligramme, produit l'arrêt du péristaltisme : le muscle restant en contraction tétanique.

Le 1571 F contracte fortement l'utérus isolé de lapin. Dès la dose de 0 milligr. 1 (dans un bain de 100 cent. cubes) on obtient une très forte contraction comparable à celle obtenue avec une dose vingt fois plus forte de 929 F.

Enfin, le 1571 F contracte les bronches isolées de cobaye perfusées avec une solution de Tyrode suivant la méthode de Tainter, de la même façon que le 929 F.

VI

ACTION DU 929 F SUR QUELQUES PHÉNOMÈNES IMPUTABLES A L'HISTAMINE

Nous avons mentionné, au début de ce travail, le rôle attribué à l'histamine dans quelques phénomènes pathologiques. Il nous a semblé intéressant de rapporter ici les résultats obtenus avec le 929 F dans deux de ces cas. Nous joindrons à nos propres expériences sur le choc anaphylactique du cobaye, celles que M. Sohier a eu l'amabilité de nous communiquer sur l'intoxication expérimentale du cobaye par l'ypérite.

A. — CHOC ANAPHYLACTIQUE EXPÉRIMENTAL DU COBAYE

La formation d'histamine au cours du choc anaphylactique n'est plus à démontrer aujourd'hui. Dès 1910, les premières expériences de Manwaring [56] sur des chiens à circulation croisée, reprises plus tard par Tinel, Ungar et Zerling [80], établissaient la présence d'un principe actif dans le sang des chiens en état de choc. Ce principe actif a pu être identifié à l'histamine pendant ces dernières années par un grand nombre d'auteurs. Nous-même, en collaboration avec A. Simon [68], avons pu doser l'histamine présente dans le sang de cobaye, faisant un choc à la suite d'une injection d'arsénobenzol dans le ganglion lymphatique inguinal.

D'autre part, la formation d'histamine au cours du choc anaphylactique a été mise tout spécialement en évidence sur le foie du chien et les poumons du cobaye. Nous ne retiendrons que les résultats relatifs à ces derniers, puisque c'est sur le cobaye que nos expériences ont porté

Bartosh, Feldberg et Nagel [7] montrent successivement :

1° Que le liquide perfusant un poumon sensibilisé, isolé, contracté ensuite par apport d'antigène, entraîne des substances qui se montrent bronchoconstrictrices sur un poumon normal.

2° Que ce perfusat a acquis d'autres propriétés : il contracte l'intestin isolé de cobaye, il possède une action hypotensive et adrénalinosécrétrice chez le chat atropinisé.

3° Que cette substance active est, comme l'histamine, stable à l'ébullition et soluble dans les alcools méthylique et éthylique.

Ces résultats, confirmés par Spinelli [72] puis Daly, Peat et Schild [25], sont complétés par ceux de Daly et Schild [26]. Ces auteurs montrent que la substance active du perfusat résiste à l'ébullition acide, comme l'histamine, et que ce perfusat de choc est inactivé par des préparations d'histaminase.

Ungar et Parrot [82 et 83] reprennent la question et mettent en évidence l'histamine dans une solution physiologique additionnée d'antigène dans laquelle baigne un fragment de poumon. Ces mêmes auteurs, en collaboration avec A. Levillain [85], établissent que sous l'action de l'acide ascorbique cette même formation d'histamine ne peut avoir lieu, confirmant par là l'hypothèse de Hochwald, selon qui l'acide ascorbique protégeait les animaux contre le choc en empêchant l'histamine de se former.

Certes, il n'est pas dans notre intention d'attribuer à la seule histamine tout le rôle dans le choc anaphylactique ; le problème est d'une autre complexité, et cela est apparu une fois de plus dans les récentes expériences de Lissak et Hodes [53]. Ces auteurs ont obtenu une protection contre le choc anaphylactique du chat avec le (3)pipéridinométhylbenzodioxan (933 F) sans qu'il puisse s'agir ni d'une action sympatholytique (l'ergotamine n'agit pas) ni d'une action antihistaminique (le choc histaminique n'est pas évité). Du moins le rôle partiel de l'histamine semble-t-il certain ; la protection obtenue avec l'acide ascorbique est particulièrement éloquente sur ce point.

Nous avons donc recherché si le 929 F, dont nous avons

établi les propriétés antihistaminiques, ne pourrait pas s'opposer au choc anaphylactique *in vivo* et *in vitro*. Nous avons choisi le cobaye comme animal d'expérience parce que c'est, d'une part, l'espèce sur laquelle le choc anaphylactique mortel se manifeste de la façon la plus constante et que, d'autre part, c'est cet animal que nous avons utilisé dans toutes nos recherches sur les antihistaminiques.

1° *In vivo*. — Les cobayes ont été sensibilisés par deux injections intra-péritonéales de 0 c. c. 5 de sérum de cheval à quarante-huit heures d'intervalle ; au bout de vingt et un jours l'injection déchaînante était faite dans la veine à la dose de 0 c. c. 25 à 1 cent. cube.

Nous avons alors constaté qu'en administrant une demi-heure avant l'injection déchaînante de sérum et par voie sous-cutanée une dose de 40 milligrammes de 929 F, il était possible d'observer une action protectrice nette de cette substance

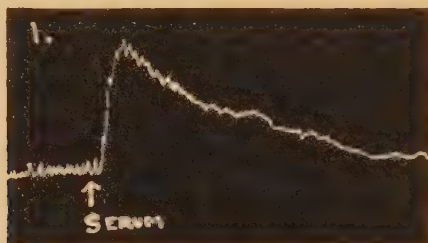
TABEAU XVII.

NUMÉRO	POIDS en grammes	929 F voie sous-cutanée en milligrammes par gramme	SÉRUM voie intraveineuse en centimètre cube	OBSERVATIONS
<i>Témoins :</i>				
1.	390		1	Mort en 4 minutes.
2.	520		1	Mort en 6 minutes.
3.	520		0,5	Mort en 2 minutes.
4.	500		0,5	Mort en 3 minutes.
5.	450		0,5	Mort en 2 minutes.
6.	480		0,25	Mort en 3 minutes.
7.	450		0,25	Mort en 3 minutes.
8.	500		0,25	Mort dans la nuit.
<i>Protégés :</i>				
9.	460	40	1	Mort en 35 minutes.
10.	460	40	1	Mort en 23 minutes.
11.	520	40	1	Choc, survie.
12.	590	40	0,5	Pas de choc, survie.
13.	440	40	0,5	Pas de choc, survie.
14.	420	40	0,5	Choc, survie.
15.	460	40	0,5	Choc, survie.
16.	480	40	0,5	Mort en 4 minutes.

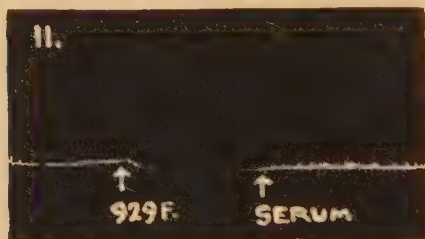
Nous donnons dans le tableau XVII le protocole résumé d'une expérience.

Les cobayes ayant reçu du 929 F montrent soit une prolongation du temps de survie, par rapport aux animaux témoins (à la dose de 1 cent. cube de sérum), soit une survie définitive (à la dose de 0 c. c. 5).

La protection ainsi assurée est momentanée. Elle ne semble pas en outre, dans nos expériences, s'accompagner de phéno-



I, action de 2 centimètres cubes de sérum sur l'intestin immergé dans la solution de tyrode pure.



II, action de 2 cent. cubes de sérum sur l'intestin après adjonction de 929 F (1/100.000).

GRAPHIQUE XV. — Action du 929 F sur le phénomène de Dale.

mènes importants de désensibilisation. Les animaux protégés et ayant survécu ont reçu à nouveau la même dose de sérum, un, deux ou sept jours après la première injection déchaînante, ils sont alors morts dans un laps de temps identique à celui observé chez les témoins. Par contre, S. R. Rosenthal, reprenant la même question en Amérique, observe une certaine désensibilisation. Des animaux protégés ayant survécu ne font pas de choc lorsqu'on leur injecte une nouvelle dose déchaînante vingt-quatre heures après la protection.

L'opposition entre ces résultats provient peut-être de la différence entre les doses déchaînantes nécessaires pour obtenir un choc mortel dans les deux séries d'expériences : 0 c. c. 4-0 c. c. 15 pour l'auteur américain, 0 c. c. 25 à 0 c. c. 75 pour nous.

2° *In vitro*. — Utilisant les expériences de Dale [21] sur les réactions anaphylactiques des organes isolés, nous avons étudié sur les fragments d'intestin provenant de cobayes sensibilisés trois semaines auparavant par la technique précédemment décrite, la sensibilité au sérum de segments baignant soit dans une solution de Tyrode-Webster pure, soit dans une solution de Tyrode-Webster contenant du 929 F.

Quatre fragments de la région terminale de l'iléon sont simultanément prélevés et immergés dans quatre récipients de 100 cent. cubes, leurs contractions étant enregistrées par un myographe à levier, le 929 F est ajouté au liquide de Tyrode-Webster de deux des bains de façon à obtenir une concentration de 1 p. 100.000 dans chacun de ceux-ci, puis 2 cent. cubes de sérum sont ajoutés à chacun des récipients. On constate dans ces conditions que les intestins immergés dans la solution de Tyrode pure se contractent violemment sous l'action du sérum, alors que les intestins traités par le 929 F ne se contractent pas. Il est ainsi possible de mettre en évidence la protection exercée par le 929 F vis-à-vis d'une réaction anaphylactique en dehors de toute action centrale (fig. XV).

L'action protectrice du 929 F dans le choc anaphylactique ajoute un nouvel argument en faveur du rôle joué par l'histamine dans ce phénomène.

B. — INTOXICATION EXPÉRIMENTALE DU COBAYE A L'YPÉRITE.

Lorsqu'on injecte sous la peau d'un cobaye une émulsion d'ypérite dans de l'eau physiologique, on observe :

1° Une très forte réaction locale.

2° De nombreux troubles généraux : troubles nerveux (convulsions, stupeur), nausées, diarrhée, hypotension, hypothermie.

La présence d'une grosse réaction locale fait dire à M. Sohier, dans sa conférence sur les « caustiques vésicants » [69] :

« Il semble bien que très peu du toxique en nature puisse diffuser dans l'économie... On arrive donc à douter que ce soit le produit lui-même qui, répandu dans l'organisme, provoque à distance des symptômes aussi diffus. » D'où l'idée d'un toxique intermédiaire. La pathogénie de l'intoxication rappelant beaucoup les troubles consécutifs à l'injection d'histamine, et surtout l'histaminémie du chien ypérite, suggèrent à M. Sohier que l'histamine intervient dans le déterminisme des phénomènes généraux auxquels succombent les animaux ypérités.

C'est en partant de cette hypothèse que fut recherchée l'action protectrice du 929 F sur le cobaye ypérite.

L'antihistaminique est injecté sous la peau (40 milligrammes par kilogramme) à des intervalles de temps variables après l'injection d'ypérite. Tous les animaux ainsi traités ont montré soit une prolongation du temps de survie, plus ou moins longue, soit même une survie définitive. Notons que c'est la première fois qu'une telle protection peut être observée, toute une série de sympatholitiques et de sympathomimétiques ayant été essayés préalablement sans succès.

Là encore, l'action protectrice du 929 F apporte donc un nouvel argument en faveur de la théorie histaminique.

Par ces deux exemples, on voit l'intérêt que pourraient présenter nos antihistaminiques dans l'étude de phénomènes où l'histamine semble jouer un rôle ; aussi avons-nous le ferme espoir que ces deux faits expérimentaux seront le point de départ de toute une série de recherches nouvelles.

CONCLUSIONS

Dans cette étude de quelques produits antagonistes de l'histamine, nos recherches ont abouti aux conclusions suivantes :

1° Prenant comme test de comparaison le nombre de doses minima mortelles d'histamine nécessaires pour tuer le cobaye ayant reçu préalablement 5 milligrammes du produit dans la veine, nous avons pu mettre en évidence la supériorité d'action de deux produits, la (2)isopropyl(5)méthylphénoxyéthyl-diéthylamine (929 F) après laquelle le cobaye ne succombe qu'à l'injection de 3 doses minima mortelles, et la NphénylNéthyl-N'diéthyléthylènediamine (1371 F), après laquelle il faut donner 4 et 5 doses minima mortelles pour obtenir la mort de l'animal.

2° Etudiant les rapports entre la constitution chimique et l'activité antihistaminique de quelques dérivés des phénoxyéthylamines et des éthylènediamines, nous avons pu montrer :

a) L'infériorité des amines secondaires et primaires par rapport aux amines tertiaires (phénoxyéthyl-diéthylamines et N'diéthyléthylènediamines).

b) La similitude d'action des phénoxyéthyl-diéthylamines et des NphénylN'diéthyléthylènediamines portant les mêmes groupements sur le noyau benzénique. L'activité croît suivant l'ordre suivant :

Méthylphényl — diméthylphényl — isopropylméthylphényl.

Les positions réciproques des groupements sur le noyau ne semblent pas entrer en cause.

c) L'activité très particulière des éthylènediamines tétra-substituées :

$$\text{N phényl N} \left\{ \begin{array}{l} \text{méthyl,} \\ \text{éthyl N'diéthyléthylènediamine,} \\ \text{isopropyl.} \end{array} \right.$$

Le maximum d'activité étant obtenu avec l'alcoyl, éthyl (1571 F). Les mêmes modifications du noyau benzénique, favorables dans les cas précédents, deviennent alors nettement défavorables, l'activité devenant même nulle avec la combinaison : méthylisopropylphényl.

3° L'antagonisme vis-à-vis de l'histamine de tous ces produits ne se révèle pas seulement sur le choc histaminique du cobaye, mais encore sur les excitations provoquées par l'histamine sur les muscles lisses (intestin, estomac, utérus, bronches).

4° Cet antagonisme ne se manifeste pas dans les phénomènes vasculaires, sauf dans les cas où l'histamine provoque une hypertension, celle-ci se trouvant alors inversée (lapin en état de profonde narcose).

5° L'action antihistaminique manifeste sur les muscles lisses ne peut pas être rattachée à une action parasympatholytique. Elle ne peut être que partiellement rattachée à une action spasmolytique, celle-ci étant particulièrement faible chez les éthylènediamines tétrasubstituées.

6° On ne peut pas rattacher entièrement la résistance à l'histamine, acquise par l'organisme du cobaye sous l'action d'un antihistaminique, à la protection des bronches contre le spasme histaminique. Celle-ci, attribuable en partie à une action spasmolytique, jouerait le principal rôle dans l'activité du 929 F. Elle n'entrerait que partiellement en jeu dans la protection exercée sur le cobaye par le 1571 F. Il faudrait invoquer alors une action proprement antihistaminique, grâce à laquelle seule une faible fraction de l'histamine injectée parviendrait jusqu'aux poumons. Aucun fait expérimental ne permet actuellement d'élucider cette action proprement antihistaminique. Les expériences ayant trait à l'action du 1571 F sur l'activité histaminolytique de l'histaminase *in vitro* furent totalement négatives.

7° L'étude pharmacologique des deux principaux antihistaminiques : 929 F et 1571 F ne présente pas de particularités frappantes. A noter seulement la très grande intolérance de

toutes les espèces animales (même l'homme) pour les faibles doses de 929 F.

8° La protection exercée par le 929 F dans le choc anaphylactique expérimental du cobaye et l'intoxication du même animal par l'ypérite, ajoute un nouvel argument en faveur du rôle joué par l'histamine dans ces deux phénomènes. Elle souligne l'intérêt que peuvent présenter nos antihistaminiques dans tous les phénomènes où le rôle de l'histamine a pu être invoqué.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ACKERMANN (D.) et KUTSCHER (Fr.). Untersuchungen über die physiologische Wirkung einer Secalbase und des Imidazol-äthylamins. *Zeit. f. Biol.*, **54**, 1910, p. 387.
- [2] ANAN (S.). *Fol. Pharm. Jap.*, **9**, 1929, p. 6, cité par Lévy (J.) et Justin-Besançon (L.). Congrès de Médecine française, 1936.
- [3] ANAN (S.). *Jap. Journ. med. Sc. Trans. IV Pharm.*, 1930, p. 70, cité par Lévy (J.) [51].
- [4] ASAKURA (L.). Action de différents dérivés synthétiques du Thymol et du Carvacrol sur les variations du sucre dans l'organisme. *Fol. Pharm. Jap.*, **17**, 1933, p. 9.
- [5] LA BARRE (J.). Sur les causes de l'hyperglycémie consécutive à l'injection intraveineuse d'histamine. *C. R. Soc. Biol.*, **94**, 1926, p. 1021.
- [6] BARSOUM (G. S.) et GADDUM (J. H.). The pharmacological estimation of adenosine and histamine in blood. *Journ. of Phys.*, **85**, 1935, p. 1.
- [7] BARTOSCH (R.), FELDBERG (W.) et NAGEL (E.). Weitere Versuche über des Freiwerden eines histaminähnlichen Stoffes aus der durchströmten Lunge sensibilisierter Meerschweinchen beim Auslösen einer anaphylaktischen Lungenstarre. *Pflüger's Arch.*, **231**, 1932-1933, p. 616.
- [8] BERNHEIM (F.). Relation between the action of histamin, atropin, adrenaline, and heavy metals on the intestine. *Journ. of Pharm. a. exp. Therap.*, **42**, 1931, p. 441.
- [9] BEST (C. H.). The disappearance of histamin from autolysing lung tissue. *Journ. of Physiol.*, **67**, 1929, p. 256.
- [10] BINET (L.) et MARQUIS (M.). La destruction de l'histamine par le poumon. *C. R. Soc. de Biol.*, **118**, 1935, p. 1285.
- [11] BOVET (D.). Action sur la musculature des bronches de substances sympatholytiques dérivées des phénoxyéthylamines, des aminocoumaranes et des aminométhylbenzodioxanes. *C. R. Soc. Biol.*, **116**, 1934, p. 1020.
- [12] BOVET (D.) et MADERNI (P.). Action sympatholytique de quelques amines à fonction étheroxydiphénolique. *C. R. Soc. de Biol.*, **114**, 1933, p. 980.

- [13] BOVET (D.), LESTRANGE (Y. de) et FOURNEAU (J. P.). Action sympathomimétique des phényléthylénediamines. *C. R. Soc. de Biol.*, **130**, 1939, p. 1192.
- [14] BOVET (D.), TREFOUËL (J.), STERNE (J.) et STRIKLER (H.). Action du diéthylaminoethoxy(2)diphenyle(1262 F) sur la fibrillation cardiaque provoquée. *C. R. Soc. de Biol.*, **130**, 1939, p. 29.
- [15] BUSSON (B.) et KIRSCHBAUM (P.). Studien über Anaphylaxie. *Centrbl. f. Bakt. (Origin.)*, **65**, 1912, p. 507.
- [16] CLARK (A. J.). General pharmacology. Handbuch der exp. Pharm. Vierter Band J. Springer, Berlin, 1937.
- [17] CODE (C. F.). The quantitative estimation of histamine in the blood. *Journ. of Phys.*, **89**, 1937, p. 257.
- [18] CODE (C. F.). The isolation of histamin from the white cell layer of centrifuged rabbit blood. *Journ. of Phys.*, **90**, 1937, p. 501.
- [19] CORDIER (D.) et MAGNE (H.). Physiologie des muscles bronchiques du cobaye. *Ann. de Physiologie*, **3**, 1927, p. 486.
- [20] CORNIL (L.) et MALMEJAC (J.). La sécrétion salivaire sous-maxillaire provoquée par l'histamine. *C. R. Soc. de Biol.*, **129**, 1938, p. 680.
- [21] DALE (H. H.). The anaphylactic reaction of plain muscles in the guinea pig. *Journ. of Pharm. a. exp. Therap.*, **4**, 1913, p. 167.
- [22] DALE (H. H.), BAUER (W.) et RICHARDS (W.). Some chemical factors in the control of the circulation. *Lancet*, **216**, 1929, p. 1179.
- [23] DALE (H. H.) et LAIDLAW (P. P.). The physiological action of β iminazoethylamine. *Journ. of Phys.*, **41**, 1910-1911, p. 318.
- [24] DALE (H. H.) et LAIDLAW (P. P.). Further observations on the action of β iminazoethylamine. *Journ. of Phys.*, **43**, 1912, p. 182.
- [25] DALY (I. de Burgh), PEAT (S.) et SCHILD (H.). The release of a histaminlike substance from the lungs of guinea pigs during anaphylactic shock. *Quart. J. of exp. Phys.*, **25**, 1935, p. 33.
- [26] DALY (I. de Burgh) et SCHILD (H.). Inactivation by histaminase preparations of the histamin-like substance recovered from lungs during anaphylactic shock. *Journ. of Phys.*, **83**, 1934-1935, p. 3.
- [27] DICKER (E.). Action de l'histamine et de l'acétylcholine sur le système vasculaire du rein chez le chien. *C. R. Soc. de Biol.*, **99**, 1928, p. 341.
- [28] ELDBACHER (S.) et ZELLER (A.). Ueber den enzymatischen Abbau des Histamins. *Helv. chim. Acta*, **20**, 1937, p. 717.
- [29] ERLENMEYER (H.) et BERGER (E.). Untersuchungen über die Bedeutung der Struktur der Antigen für die Entstehung und für die Spezifität der Antikörper. *Biol. Zeit.*, **252**, 1932, p. 22.
- [30] FELDBERG (W.). Die Wirkung von Histamin und Acetylcholine auf die glatte Muskulatur und ihre Beeinflussung durch Atropin. *Revue de Pharm. et Thérap. expéte*, **2**, 1933, p. 311.
- [31] FELDBERG (W.) et SCHILF (E.). Histamin, seine Pharmakologie und Bedeutung für die Humoralphysiologie. J. Springer, Berlin, 1930.

- [32] FELDBERG (W.) et SCHILF (E.). Histamin. J. Springer, Berlin, 1930, p. 339.
- [33] FELDBERG (W.) et SCHILF (E.). Histamin. J. Springer, Berlin, 1930, p. 175.
- [34] FIERENS (B.) et de NAYER (P. P.). Inhibition de la sécrétion gastrique histaminique sous l'action des graisses. *C. R. Soc. de Biol.*, **122**, 1926, p. 805.
- [35] FROMHERZ (K.). Die parasymphatischhemmenden Nervenwirkungen atropinartiggebauter Verbindungen. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, **173**, 1933, p. 86.
- [36] FUJI. *Journ. Biophysics*, **1**, 1924, p. 42, cité d'après FELDBERG et SCHILF [31], p. 209.
- [37] FUJIKAWA (J.). The action of histamine on rabbit blood pressure. *Jap. Journ. Med. Sc. IV Pharm.*, **11**, 1938, p. 17 ; *Chem. Abstr.*, **32**, 1938, p. 8582.
- [38] GAJDOS. L'histamine comme transmetteur chimique. *Paris Médic.*, **46**, 1938, p. 509.
- [39] GUGGENHEIM (M.) et LÖFFLER (W.). Biologischer Nachweis proteino gener Amine in Organextrakten und Körperflüssigkeiten. *Biochem. Zeit.*, **72**, 1916, p. 303.
- [40] GUILLOT (M.) et ONG SIAM GWAN. Action inhibitrice de diverses substances capillaroactives sur l'intestin isolé de cobaye, vis-à-vis de l'acétylcholine et de l'histamine. *C. R. Soc. de Biol.*, **126**, 1937, p. 318.
- [41] HALPERN (B. N.). Sur quelques propriétés pharmacodynamiques d'un nouvel ester d'aminocalcool synthétique : le phénylpropylacétate du diéthylaminoéthanol. *C. R. Soc. de Biol.*, **126**, 1937, p. 678.
- [42] HANKE (N. T.) et KOESSLER (K. K.). Studies on protogenous amines. *Journ. of biol. Chem.*, **59**, 1924, p. 879.
- [43] HASHIMOTO (H.). *Arch. int. Med.*, **35**, 1925, p. 609, cité par FELDBERG et SCHILF [31], p. 338.
- [44] KEETON (R. W.), LUCKARDT (R. B.) et KOCH (F. C.). The response of the stomach mucosa to food and gastrin bodies as influenced by atropine. *Am. Journ. of Physiol.*, **51**, 1920, p. 469.
- [45] KLISIECKI (A.) et HOLOBUT (W.). Die linke Herzkammer als Herdsitz des Histaminschocks. *Arch. f. expt. Path. u. Pharm.*, **186**, 1937, p. 57.
- [46] KOSKOWSKI (W.). L'histamine et la sécrétion des sucs digestifs. *C. R. Soc. de Biol.*, **95**, 1926, p. 509.
- [47] KRISHNAN (B. T.). Influence of histamine and acetylcholine on intestinal movements. *Ind. Journ. of med. Research*, **25**, 1937, p. 95.
- [48] LAMSON (R. W.). Effect of epinephrin upon skin reactions to pollen and to histamine. *Proc. Soc. expt. Biol. a. Med.*, **26**, 1928, p. 612.
- [49] LEE (P. H.) et KIM (M. S.). The relation between histamine and atropine on gastric secretion. *J. Severance Union Med. Coll.*, **3**, 1937, p. 74.

- [50] LESCHKE (E.). Über die Beziehungen zwischen Anaphylaxie und Fieber sowie über die Wirkungen von Anaphyloxin, Histamin, Organextrakten und Pepton auf die Temperatur. *Zeit. f. expt. Path. u. Ther.*, **14**, 1919, p. 151.
- [51] LÉVY (J.). Poisons du système nerveux autonome. *Paris Méd.*, n° 29, 1935, p. 67.
- [52] LÉVY (J.) et DITZ (E.). Sur quelques amines à fonction éther oxyde phénolique inversant certaines actions pharmacodynamiques de l'adrénaline. *Arch. int. de Pharm. et Therap.*, **47**, 1934, p. 138.
- [53] LISSAK (K.) et HODES (B. R.). The sympathetic nervous system and anaphylactic shock. *Am. Journ. of Phys.*, **124**, 1938, p. 637.
- [54] MACKAY (M. E.). The action of histamin on the motility of different parts of the intestinal tract. *Am. Journ. of Phys.*, **95**, 1930, p. 527.
- [55] MAEDA (T.). Action de différents composés de la série du Thymol et du Carvacrol sur la pression sanguine et la respiration. *Fol. pharm. Jap.*, **18**, 1933, p. 79.
- [56] MANWARING (W. H.). The physiological mechanism of anaphylactic shock. A preliminary communication. *Johns Hopkins Hosp. Bull.*, **24**, 1910, p. 275.
- [57] MANWARING (W. H.), OSEPIAN (V. M.), O'NEIL (P. L.) et MOY (H. B.). Hepatic reactions in anaphylaxis. X. The hepatic anaphylatoxine. *Journ. of Imm.*, **10**, 1925, p. 575.
- [58] MARCOU (L.). Le pouvoir histaminolytique du sang empêche l'accroissement de l'histaminémie. *C. R. Soc. de Biol.*, **130**, 1939, p. 573.
- [59] MOGENA (H. G.) et FERNANDEZ (A. L.). *Arch. Verdgskrkh*, **42**, 1922, p. 104, cité d'après FELDBERG et SCHILF [30], p. 336.
- [60] MOLINARI-TOSATTI (P.). *Boll. Soc. Biol. sper.*, **3**, 1929, p. 928, cité par FELDBERG et SCHILF [31], p. 154.
- [61] MORRISON (R. S.) et LISSAK (K.). Observations on the mode of action of piperidinomethylbenzodioxane (933 F). *Am. Journ. of Phys.*, **123**, 1938, p. 404.
- [62] OKASAKI (L.). La thymoxyethylméthylamine. *Jap. Journ. of med. Sc.*, **6**, 1931, p. 133.
- [63] PAL (J.). Ueber die Wirkung des Kaffeins auf die Bronchien und die Atmung. *Dtsch. med. Woch.*, 1912, p. 1774.
- [64] POPIELSKI (L.). β Imidazoläthylamin als mächtiger Erreger der Magendrüsen. *Pflüger's Arch.*, **178**, 1920, p. 214.
- [65] RESCHAD (S. G.). Inaktivierung von Histamin durch Kohlensäure. *Arch. f. expt. Path. u. Pharm.*, **188**, 1938, p. 247.
- [66] RIGLER (R.). Ueber die Darmschleimhaut als Ausgangsmaterial eines entgiftend und antiallergischwirkenden Organpräparates. *Münch. med. Woch.*, **83**, 1936, p. 15.
- [67] SCHMIDT (G. W.) et STAHELIN (Ad.). Histaminempfindlichkeit und anaphylatische Reaktionen. *Ztschr. f. Imm.forsch.*, **60**, 1929, p. 222.

- [68] SIMON (A.) et STAUB (A. M.). Libération de substances histaminiques au cours des réactions allergiques provoquées par l'arsénobenzol chez le cobaye. *C. R. Soc. de Biol.*, **125**, 1937, p. 815.
- [69] SOHIER (R.). Les caustiques vésicants. Vigot frères, Paris, 1939.
- [70] SOLLMANN (T.) et PILCHER (J. D.). Endermic reactions. *Journ. of Pharm. a. exp. Therap.*, **9**, 1917, p. 309.
- [71] SOLLMANN (T.) et von OETTIGEN (W. F.). Bronchial perfusion of isolated lungs as a method for studying pharmacologic reactions of bronchiolar muscle. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **25**, 1928, p. 692.
- [72] SPINELLI (A.). Démonstration de la mise en liberté d'une substance type histamine du poumon isolé du cobaye en choc anaphylactique. *Soc. intern. di micr. Boll. dell. sez. ital.*, **4**, 1932, p. 257.
- [73] SPOR. Diss. Breslau (1920), cité par FELDBERG et SCHILF [31], p. 336.
- [74] STARLING (E. H.). Discussion of the therapeutic value of hormones. *Proc. roy. Soc. Med.*, **7**, 1914, p. 29 (therap.).
- [75] SUGIMOTO (I.). Pharmakologische Untersuchungen am überlebenden Meerschweinchenuterus. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, **74**, 1913, p. 27.
- [76] SZAKALL (A.). Ueber die antagonistische Wirkung von Cardiozol und Histamin auf die Atmung des Meerschweinchenuterus. *Arch. f. Path. u. Pharm.*, **148**, 1930, p. 218.
- [77] TAKEBAYASHI (H.). Die Bedeutung des Histamins in der experimentelle Pathologie und Chirurgie. *Zeit. f. Chirurg.*, **249**, 1937, p. 256.
- [78] TAINTER (M. L.), PEDDEN (A. R.) et JAMES (M.). Comparative actions of sympathotomic compounds : bronchodilatator actions in perfused guinea pigs. lungs. *Journ. of Pharm. a. exp. Therap.*, **31**, 1934, p. 371.
- [79] THORNTON (J. W.). Reactions of isolated bronchi. *Quart. Journ. exp. Phys.*, **21**, 1932, p. 305.
- [80] TINEL (J.), UNGAR (G.) et ZERLING (M. R.). Libération de substances histaminiques dans les états de choc. *C. R. Soc. de Biol.*, **118**, p. 1150.
- [81] UNGAR (G.). Démonstration de la mise en liberté de substances histaminiques. Transmission neurohumorale histaminergique. *Jour. de Phys. Path. gén.*, **34**, 1936, p. 77.
- [82] UNGAR (G.) et PARROT (J.-L.). Recherches sur le choc anaphylactique *in vitro*. Mise en liberté d'une substance active par le poumon isolé du cobaye sensibilisé. *C. R. Soc. de Biol.*, **123**, 1936, p. 676.
- [83] UNGAR (G.) et PARROT (J.-L.). Mises en évidence *in vitro* de la libération de substances histaminiques dans le choc anaphylactique. *Ann. de Phys.*, **13**, 1937, p. 939.

- [84] UNGAR (G.), PARROT (J.-L.) et BOVET (D.). Inhibition des effets de l'histamine sur l'intestin isolé du cobaye par quelques sympathomimétiques et sympatholytiques. *C. R. Soc. de Biol.*, **124**, 1937, p. 445.
 - [85] UNGAR (G.), PARROT (J.-L.) et LEVILLAIN (A.). Action inhibitrice de l'acide ascorbique sur le choc anaphylactique des organes isolés. *C. R. Soc. de Biol.*, **125**, 1937, p. 1015.
 - [86] VANYSEK (Fr.). Beiträge zur physiologischen Wirkung einiger proteinogener Amine. *Biol. Zeit.*, **67**, 1914, p. 221.
 - [87] VIOTTI (C.). Action de l'histamine sur le cœur et importance de l'atropine à cet égard. *C. R. Soc. de Biol.*, **91**, 1924, p. 1085.
 - [88] WARNANT (H.). Recherches pharmacologiques sur le muscle bronchique des poumons isolés du cobaye normal et sensibilisé. *Arch. int. de Pharm. et Therap.*, **37**, 1930, p. 61.
 - [89] WEBER (E.). Neue Untersuchungen über experimentelles Asthma und die Innervation der Bronchialmuskeln. *Arch. f. Anat. u. Phys.*, 1914, p. 63.
 - [90] WEBSTER (M. D.). The quantitative action of acetylcholine and histamin on the guinea pig uterus. *Journ. of Pharm. a. exp. Therap.*, **53**, 1935, p. 340.
 - [91] WEISS (S.), ELLIS (L. B.) et ROBB (G. P.). Bodily responses in man, during the continuous intravenous administration of histamine. *Ann. Journ. Phys.*, **90**, 1929, p. 551.
 - [92] YAMAUCHI (M.). *Arb. med. Univers. Okayama*, **4**, 1928, p. 14, cité par FELDBERG et SCHILF [31], p. 186.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
 I. — Recherches sur l'action antihistaminique de substances nouvelles	 9
A. — Recherche d'un test	9
1° Intestin isolé de cobaye	9
2° Toxicité (cobaye)	12
a) Introduction du produit par voie sous-cutanée	13
b) Introduction par voie intraveineuse	14
B. — Action de la (2)isopropyl(5)méthylphénoxyéthylamine (929 F) et de la NphénylNéthylN'éthylènediamine (1571 F).	 15
C. — Relation entre la constitution chimique et l'action antitoxique	 16
1° La (2)isopropyl(5)méthylphénoxyéthylamine et les dérivés voisins	 16
a) Modifications portant sur la chaîne aminée.	17
b) Modifications portant sur le noyau	17
2° La NphénylNéthylN'diéthyléthylènediamine (1571 F) et les dérivés voisins	 18
a) Variation du groupement A	18
b) Modifications portant sur le noyau même.	18
3° Conclusions.	22
 II. — Rapports entre l'action antitoxique et l'action antihista- minique présentées sur divers organes.	 23
A. — Action sur les muscles lisses du 929 F et du 1571 F	23
1° Intestin de cobaye isolé	23
2° Intestin et estomac <i>in situ</i>	24
3° Utérus isolé de cobaye	24

4° Bronches de cobaye	29
a) Action du 929F sur les bronches <i>in situ</i>	29
b) Action du 929F sur les bronches isolées.	29
c) Action du 1571F sur les bronches isolées	31
B. — Action du 929F et du 1571F sur quelques effets vasculaires de l'histamine	32
1° Pression artérielle	32
2° Effets locaux cutanés.	35
C. — Comparaison entre les actions antihistaminiques manifestées sur les muscles lisses et l'action antitoxique de quelques dérivés	35
D. — Conclusions	37
III. — Légitimité de la notion d'antihistaminique	39
A. — Intestin du cobaye	39
1° Action des antihistaminiques.	40
2° Action des spasmolytiques.	40
3° Action des parasympatholytiques	40
B. — Utérus du cobaye.	42
1° Action des antihistaminiques.	43
2° Action des parasympatholytiques	44
3° Action des spasmolytiques	44
C. — Intestin de lapin	44
1° Action des parasympatholytiques	45
2° Action des spasmolytiques	45
3° Action des antihistaminiques	45
Discussion	49
IV. — Mode d'action.	53
Rôle des bronches dans le choc histaminique du cobaye . .	54
Rôle des bronches dans la protection	55
Histaminase.	57
Action du 1571F sur l'histaminase.	57
Conclusion	60
V. — Étude pharmacologique du 929F et du 1571F	61
A. — La (2)isopropyl(5)méthylphénoxyéthylamine ou thymoxyéthyl-diéthylamine (929F)	61
Toxicité	61
Action locale.	63
Circulation et respiration	63
Muscles lisses.	65
Propriétés sympatholytiques	65

B. — La NphénylNéthylN'diéthyléthylènediamine (1571 F) .	66
Toxicité	66
Action locale	67
Circulation, respiration	68
Muscles lisses	68
VI. — Action du 929 F sur quelques phénomènes imputables à l'histamine	69
A. — Choc anaphylactique expérimental du cobaye	69
1° <i>In vivo</i>	71
2° <i>In vitro</i>	73
B. — Intoxication expérimentale du cobaye à l'ypérite . .	73
CONCLUSIONS	75
BIBLIOGRAPHIE	78

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITION DONNÉE PAR LA FACULTÉ

Les enzymes cristallisées.

VU ET APPROUVÉ LE 19 JUIN 1939 :

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

CH. MAURAIN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.
